

SÉRIE A, N° 314

N° D'ORDRE : 338

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Sciences physiques)

PAR

Jean-René BILLETER

1^{re} THÈSE. — L'Action de l'Ammoniac et des Amines sur les Éthers glycidiques.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 11 JUIL 1935, devant la Commission d'examen

Président : M. G. BERTRAND.

Examineurs : { M^{me} RAMART-LUCAS.
M. E. BLOCH.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Sciences physiques)

PAR

Jean-René BILLETER

1^{re} THÈSE. — L'Action de l'Ammoniac et des Amines sur les Éthers glycidiques.

2^e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le

1935, devant la Commission d'examen

Président : M. G. BERTRAND.

Examineurs : { M^{me} RAMART-LUCAS.
M. E. BLOCH.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1935

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen honoraire . . . M. MOLLIARD.

Doyen C. MAURAIN, *Professeur*, Physique du globe.

<i>Professeurs honoraires</i>	H. LE CHATELIER.	LÉON BRILLOUIN.	AUGER.
	H. LEBESGUE.	GOURSAT.	BLAISE.
	A. FERNBACH.	WALLERANT.	DANGEARD.
	A. LEDUC.	GUILLET.	JANET.
	EMILE PICARD.	PÉCHARD.	LESPIGAU.
	Rémy PERRIER.	FREUNDLER.	MARCHIS.
			MOUTON.

PROFESSEURS

G. BERTRAND . . .	T	Chimie biologique.	A. DUFOUR . . .	T	Physique (P. C. B.).
M. CAULLERY . . .	T	Zoologie (Evolution des êtres organisés).	L. DUNOYER . . .		Optique appliquée.
G. URBAIN . . .	T	Chimie générale.	A. GUILLIERMOND	T	Botanique (P. C. B.).
Emile BOREL . . .	T	Calcul des probabilités et Physique mathém.	M. JAVILLIER . .		Chimie biologique.
Jean PERRIN . . .	T	Chimie physique.	L. JOLEAUD . . .		Paléontologie.
H. ABRAHAM . . .	T	Physique.	ROBERT-LÉVY . .		Zoologie.
E. CARTAN . . .	T	Géométrie supérieure.	F. PICARD		Zoologie (Evolution des êtres organisés).
M. MOLLIARD . . .	T	Physiologie végétale.	Henri VILLAT . .		Mécanique des fluides et applications.
L. LAPICQUE . . .	T	Physiologie générale.	Ch. JACOB	T	Géologie.
E. VESSIOT . . .	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	P. PASCAL	T	Chimie minérale.
A. COTTON	T	Recherches Physiques.	M. FRÉCHET . . .	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
J. DRACH	T	Analyse supérieure et algèbre supérieure.	E. ESCLANGON . .	T	Astronomie.
Charles FABRY . .	T	Enseignement de Physique	M ^{me} RAMART-LUCAS.	T	Chimie organique.
Charles PÉREZ . .	T	Zoologie.	H. BÉGHIN	T	Mécanique physique et expérimentale.
Léon BERTRAND .	T	Géologie structurale et géologie appliquée.	FOCH		Mécanique expérimentale des fluides.
P. PORTIER . . .	T	Physiologie comparée.	PAUTHENIER . . .		Physique (P. C. B.).
E. RABAUD . . .	T	Biologie expérimentale.	De BROGLIE . . .	T	Théories physiques.
M. GUICHARD . .		Chimie minérale.	CHRÉTIEN		Optique appliquée.
Paul MONTEL . .	T	Théorie des fonctions et théorie des transformations.	P. JOB		Chimie générale.
P. WINTREBERT .	T	Anatomie et histologie comparées.	LABROUSTE . . .		Physique du Globe.
L. BLARINGHEM .	T	Botanique.	PRENANT		Zoologie.
O. DUBOSCQ . . .	T	Biologie maritime.	VILLEY		Mécanique physique et expérimentale.
G. JULIA	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	BOHN		Zoologie (P. C. B.).
C. MAUGUIN . . .	T	Minéralogie.	COMBES		Botanique.
A. MICHEL-LÉVY		Pétrographie.	GARNIER		Calcul différentiel.
H. BÉNARD . . .	T	Mécanique expérimentale des fluides.	PÉRES		Mécanique des fluides.
A. DENJOY . . .	T	Calcul différentiel et calcul intégral.	HACKSPILL . . .		Chimie (P. C. B.).
L. LUTAUD . . .	T	Géographie physique et géologie dynamique.	LAUGIER		Physiologie générale.
Eugène BLOCH .	T	Physique théorique et physique céleste.	TOUSSAINT . . .		Technique Aéronautique.
G. BRUHAT . . .		Physique.	M. CURIE		Physique (P. C. B.).
E. DARMOIS . . .		Physique.	G. RIBAUD	T	Hautes températures.
A. DEBIERNE . .	T	Radioactivité.	CHAZY	T	Mécanique rationnelle.
			GAULT		Chimie (P. C. B.).
			CROZE		Physique.
			DUPONT	T	Théories chimiques.
			LANQUINE		Géologie.
			VALIRON		Mathématiques générales.

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK.



A MA CHÈRE MÈRE

Témoignage d'une profonde reconnaissance.

A M. ERNEST FOURNEAU

**Membre de l'Académie de Médecine
Chef de Service à l'Institut Pasteur**

Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur à l'instigation et sous la direction de M. Fourneau.

Nous tenons à lui dire ici notre reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire ainsi que pour la patience et l'amabilité qu'il n'a cessé de nous témoigner.

Nous remercions également vivement M^{me} et M. Jacques Tréfouël pour leur constante bienveillance et leurs conseils toujours avisés.

Nous remercions enfin MM. D. Bovet et J. Sivadjan qui ont bien voulu se charger des essais physiologiques.



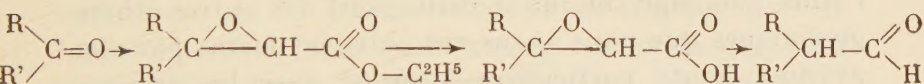
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551625_0037

L'Action de l'Ammoniac et des Amines sur les Éthers glycidiques

Introduction.

Les acides glycidiques n'ont pas été employés de façon aussi complète que ne semble le permettre leur constitution. Ils ont trouvé leur application presque exclusive en parfumerie et dans la synthèse organique grâce à leur faculté de se décomposer sous l'effet de la chaleur pour donner des aldéhydes, réaction qui permet de préparer à partir d'une cétone et plus rarement d'une aldéhyde, une aldéhyde possédant un atome de carbone de plus :



Leur fonction oxyde d'éthylène semblait devoir en faire le point de départ de la préparation d'acides oxy-aminés nombreux. La littérature ne mentionne toutefois que de rares exemples de réactions d'acides glycidiques avec des amines. Seul parmi ces acides, l'acide phénylglycidique a été passablement étudié, mais les travaux concernant ses réactions avec les amines contenaient suffisamment d'imprécisions, sinon de contradictions pour mériter d'être repris, et cela d'autant plus que les acides oxy-aminés dérivant de l'acide phénylglycidique

ne sont pas sans présenter certaines analogies avec des produits qui ont des applications thérapeutiques.

Nous nous sommes proposé de préparer une série d'amides glycidiques, espérant leur trouver des propriétés hypnotiques, puis ensuite de fixer l'acide bromhydrique sur leur fonction oxyde d'éthylène, comptant également trouver des propriétés hypnotiques à ces amides d'acides oxy-bromés.

Enfin, nous avons voulu, en ouvrant par des amines variées la fonction oxyde d'éthylène des éthers glycidiques préparer une série d'acides oxy-aminés nouveaux dont l'étude, du point de vue thérapeutique, nous semblait justifier un certain intérêt, car il paraissait simple, au premier abord, de préparer ainsi des corps réunissant dans des molécules relativement peu compliquées les éléments qui ont été reconnus pour être les facteurs des propriétés anesthésiques de la cocaïne d'abord, puis de plusieurs anesthésiques de synthèse et qui sont : une fonction aminée, une fonction alcoolique que l'on éthérifie par l'acide benzoïque et enfin une fonction éther-sel.

Au cours de nos essais, nous avons remarqué que l'éther phénylglycidique se distinguait des autres éthers glycidiques que nous avons eus entre les mains par une aptitude toute particulière à réagir avec les amines, et nous avons spécialement étudié ses dérivés aminés.

CHAPITRE PREMIER

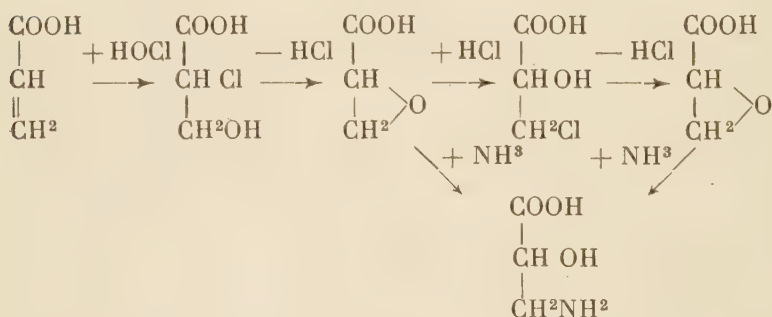
Les éthers glycidiques.

1° Les éthers glycidiques et le mécanisme de leur synthèse.

Les données de la littérature concernant les acides glycidiques sont déjà anciennes. La première préparation de l'un de ces acides est due à Glaser [1]. Ayant fixé les acides hypochloreux et hypobromeux sur l'acide cinnamique, il enlève aux acides oxyhalogénés ainsi préparés une molécule d'acide halogénhydrique au moyen de la soude ou de la potasse. Il obtient un acide nouveau dont il décrit quelques sels. Cet acide qui est assez stable à la température ordinaire se décompose facilement par la chaleur et donne un produit à odeur aromatique très forte qu'Erlenmeyer identifia plus tard avec l'aldéhyde phénylacétique [2].

Mélikoff [3] traitant par les alcalins un acide qu'il avait préparé en fixant l'acide hypochloreux sur l'acide acrylique observe le même départ d'acide chlorhydrique. Il obtient un acide liquide, stable à la température ordinaire et décomposable par la chaleur, qui fixe facilement l'acide chlorhydrique pour donner un acide oxy-chloré différent de l'acide préparé par fixation de l'acide hypochloreux sur l'acide acrylique. Cet acide fixe également l'ammoniac pour donner un acide oxy-aminé. Cette faculté de fixer l'ammoniac et les acides halogén-

hydriques est une des propriétés de la fonction oxyde d'éthylène. Les acides de Glaser et de Mélikoff doivent vraisemblablement en posséder une. Erlenmeyer en apporte la preuve [4] en constatant que l'action de l'ammoniac sur les deux acides oxychlorés isomères : l'acide α -oxy- β -chloropropionique et l'acide α -chloro- β -oxypropionique donne un seul et même acide oxyaminé qui est un isomère de la sérine naturelle. Une première molécule d'ammoniac enlève à ces deux acides une molécule d'acide chlorhydrique pour les transformer en un acide possédant une fonction oxyde d'éthylène qui fixe une deuxième molécule d'ammoniac et donne ainsi un acide oxyaminé.



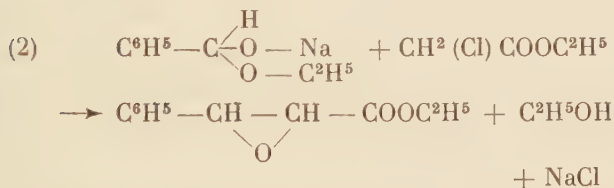
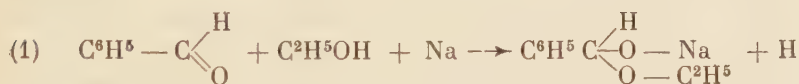
L'acide oxyaminé résultant de ces réactions est différent de la sérine naturelle $\text{CH}^2(\text{OH}) \cdot \text{CH}(\text{NH}^2) \cdot \text{COOH}$ qui est un acide α -aminé. Il doit donc être lui-même un acide β -aminé.

Il est évident d'après ces équations que l'étude des dérivés aminés provenant des acides possédant en 1-2 un oxhydrile et un halogène se confond avec celle des dérivés aminés issus des acides glycidiques, lesquels se trouvent toujours être des produits de réactions intermédiaires des amines sur ces acides oxyhalogénés. Il est dès lors clair que les positions respectives des groupements amine et oxhydrile dans la molécule de l'oxya-

minoacide sont indépendantes des positions de l'oxhydrile et de l'halogène de l'acide oxyhalogéné initial et ne dépendent que du mode d'ouverture de la fonction oxyde d'éthylène de l'acide glycidique intermédiaire. Des faits analogues sont du reste bien connus et très nombreux dans la série des halohydrines simples α . β .

La méthode de synthèse des acides glycidiques qui consiste à retirer une molécule d'un acide halogénhydrique d'un acide oxyhalogéné par une base a été peu utilisée. La littérature ne mentionne, à côté des deux acides cités plus haut, que deux autres préparations semblables, celles de l'acide β -méthylglycidique, de Mélikoff [5] et de l'acide β - β -diméthylglycidique de Prentice.

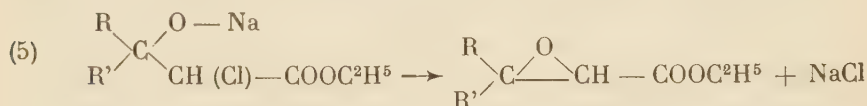
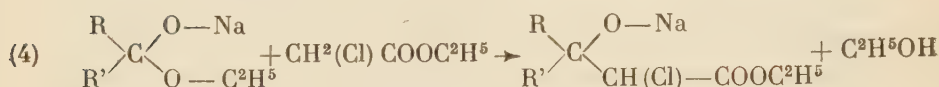
Erlenmeyer, le premier, passe à une méthode complètement différente [7]. Il prépare l'éther phénylglycidique en condensant le chloracétate d'éthyle avec la benzaldéhyde au moyen du sodium en présence de quelques gouttes d'alcool. Il pense que la réaction se fait en deux temps :



L'alcool régénéré réagit à nouveau selon l'équation (1). La réaction est vive et nécessite un bon refroidissement. Le sodium se dissout rapidement tandis que de l'hydrogène se dégage.

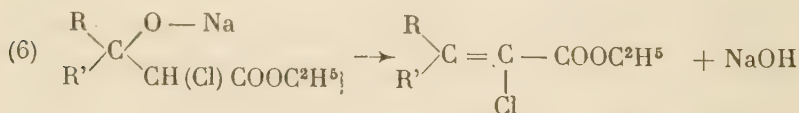
Mais les acides glycidiques ne sont vraiment entrés dans la pratique courante que depuis les travaux que simultanément et indépendamment l'un de l'autre

Darzens [8] et Claisen [9] ont consacré à la réaction d'Erlenmeyer, c'est-à-dire à l'étude de la condensation des cétones et du chloracétate d'éthyle par le moyen, le premier de l'éthylate de sodium, et le second de l'amidure de sodium. Ils proposent tous les deux des mécanismes de réaction équivalents :

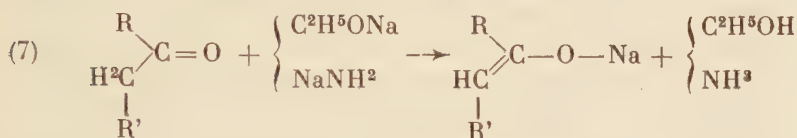


Il n'y a donc pas d'énolisation de la cétone, mais fixation de l'éthylate de sodium sur le carbonyle. Il en est de même avec l'amidure de sodium. On peut par ce moyen préparer des éthers glycidiques avec toutes les cétones. Il est plus difficile d'en préparer ainsi avec des aldéhydes à cause de la facilité avec laquelle elles se polymérisent en milieu alcalin. Il faut également signaler qu'il est souvent malaisé de séparer complètement les éthers glycidiques d'un éther éthylénique chloré qui se forme toujours en petite quantité au cours des réactions de Darzens et de Claisen.

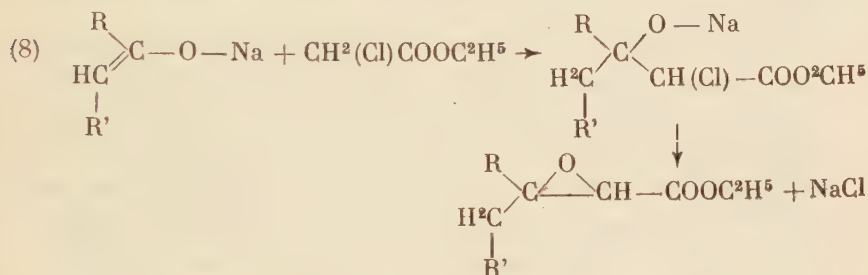
Claisen explique sa formation en admettant que le produit qui prend naissance dans l'équation (4) peut perdre ou une molécule de chlorure de sodium selon l'équation (5) ou une molécule de soude :



En 1931, Rutowsky et Dajew [10] proposent un nouveau mécanisme. Selon ces auteurs la première réaction de l'éthylate ou de l'amidure de sodium avec la cétone donne un énolate de sodium de la cétone tout en libérant de l'alcool ou de l'ammoniac.



L'énolate réagit ensuite avec le chloracétate d'éthyle pour donner l'éther glycidique :



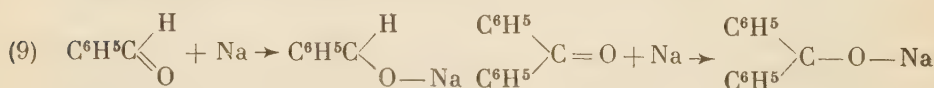
La saturation de la double liaison de l'énolate se fait par un atome d'hydrogène fourni par le chloracétate d'éthyle.

Pour confirmer cette hypothèse Rutowsky et Dajew ont préparé l'énolate de sodium de l'acétone (isopropylénate de sodium), corps isolable, qu'ils ont fait agir en solution dans l'éther sur le chloracétate d'éthyle. Ils ont ainsi préparé l'éther diméthylglycidique. Nous avons nous-même préparé quelques éthers glycidiques en faisant réagir le chloracétate d'éthyle sur une cétone préalablement sodée par le sodium. Les rendements sont un peu meilleurs que ceux que l'on atteint par la méthode de Darzens ou de Claisen.

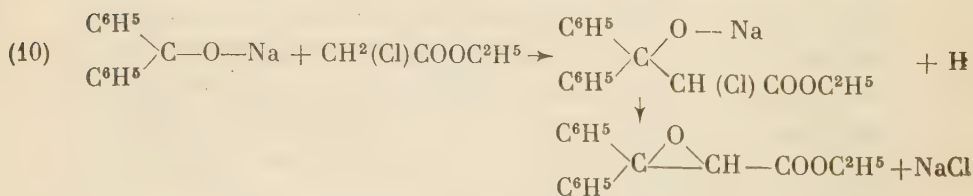
Ce mécanisme simple ne peut toutefois se concevoir

dans tous les cas. Il est en effet des aldéhydes et des cétones qui ne peuvent exister sous la forme énolique et par conséquent ne peuvent pas donner d'énolates métalliques. Il en est ainsi des aldéhydes aromatiques et des cétones du type de la benzophénone. Or ces aldéhydes et ces cétones donnent toutes des éthers glycidiques quand on les condense avec le chloracétate d'éthyle au moyen du sodium. Nous avons mentionné plus haut la préparation de l'éther phénylglycidique par Erlenmeyer (équation 1) qui condense par le sodium la benzaldéhyde avec le chloracétate d'éthyle, mais en présence de quelques gouttes d'alcool qui constamment régénérées catalysent la réaction.

Or, cette réaction peut se faire également sans alcool. Une cétone ou une aldéhyde énolisable dissout rapidement le sodium qui chasse de l'hydrogène. La réaction peut devenir violente. Une cétone ou une aldéhyde non énolisable dissout également le sodium, mais très lentement et sans que ne se produise un dégagement d'hydrogène. On obtient ainsi des corps dont les solutions dans l'éther sont fortement colorées. Rutowsky et Dajew pensent qu'ils possèdent un carbone trivalent.

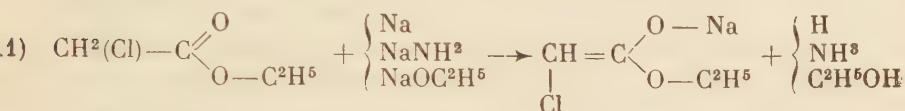


Ces corps entrent facilement en réaction avec le chloracétate d'éthyle et donnent des éthers glycidiques.

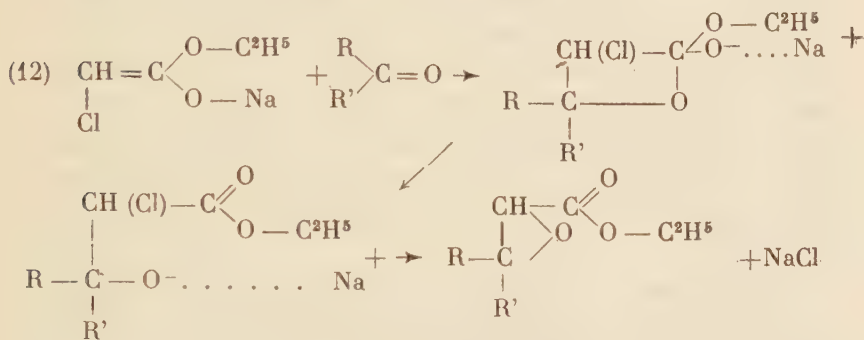


D'autre part, Scheibler [11] constatant que quelque

soit l'agent de condensation employé : sodium, éthylate ou amidure de sodium, le résultat de la condensation de la benzaldéhyde et du chloracétate d'éthyle est toujours l'éther phénylglycidique, pense qu'il ne doit y avoir qu'une explication de la réaction et non deux, selon que la cétone ou l'aldéhyde est énolisable ou non. Il considère que ce n'est pas la cétone ou l'aldéhyde qui fixe le sodium, mais que c'est le chloracétate d'éthyle qui s'énolise :



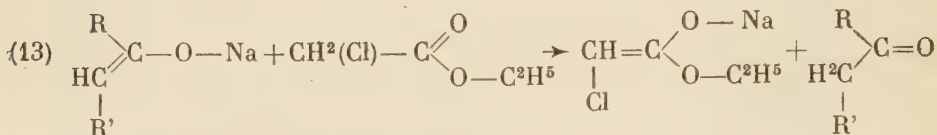
puis que l'énolate de sodium du chloracétate d'éthyle réagit avec l'aldéhyde ou la cétone :



R' = H, aryle ou alcoyle

Cette explication ne tient pas compte d'un fait important : la possibilité qu'il y a de préparer un éther glycidique par réaction du chloracétate d'éthyle sur l'énolate de sodium d'une cétone ou d'une aldéhyde. Pour concilier ce fait avec son hypothèse de l'énolisation du chloracétate d'éthyle, Scheibler pense que la première réaction qui se fait quand on met en présence l'énolate sodique d'une cétone et le chloracétate d'éthyle est

l'énolisation du chloracétate d'éthyle avec régénération de la cétone :

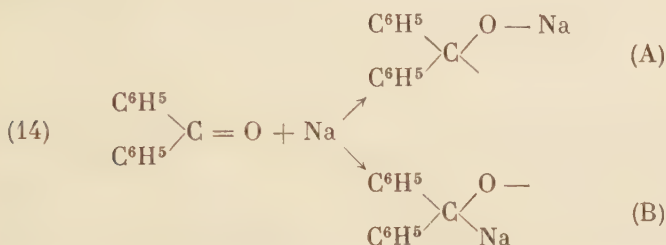


L'hypothèse d'une énolisation du chloracétate d'éthyle nous paraît osée, si l'on considère que la réaction qui l'eût démontrée : la préparation d'un éther glycidique par condensation de l'énolate sodique du chloracétate d'éthyle n'a pas pu être effectuée, car les essais de préparation de cet énolate n'ont pas donné les résultats espérés. L'action du sodium sur le chloracétate d'éthyle provoque des phénomènes de condensation semblables à la condensation de deux molécules d'éther acétique par le sodium, mais ne permet pas la préparation d'un énolate de sodium. Rien ne prouve que cet énolate qui n'est pas isolable se fasse, ne serait-ce que momentanément et comme produit purement intermédiaire au cours de la réaction entre le chloracétate d'éthyle, une cétone ou une aldéhyde et un agent de condensation alcalin.

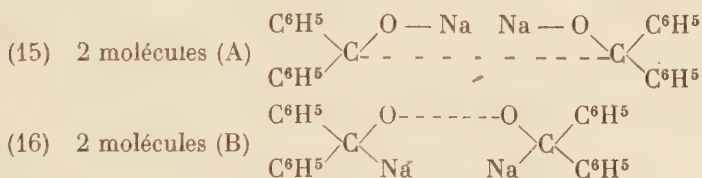
D'autre part, la condensation de cet énolate hypothétique avec une cétone ou une aldéhyde, telle que se la représente Scheibler est d'une grande complexité, tandis que le mécanisme proposé par Rutowsky et Dajew, même si l'hypothèse d'un carbone trivalent peut surprendre au premier abord, a l'avantage de la simplicité.

Nous avons repris l'expérience de Rutowsky et de Dajew afin de voir si la benzophénone se combine effectivement avec le sodium. Nous avons dissout de la benzophénone dans l'éther anhydre en présence de sodium. Il y a réaction très lente, avec coloration brun-rouge, mais sans dégagement d'hydrogène. En ajoutant du

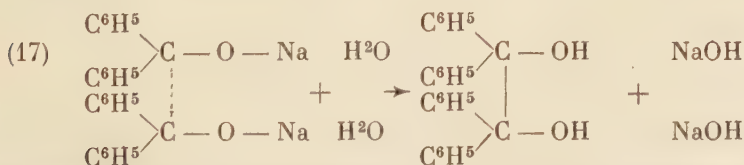
chloracétate d'éthyle, nous avons immédiatement remarqué une réaction très nette : dégagement d'hydrogène et élévation de température. Nous admettons que le sodium peut se fixer de deux manières sur la benzophénone :



Deux molécules de chacun de ces corps peuvent s'associer pour donner des corps schématisés par les formules :

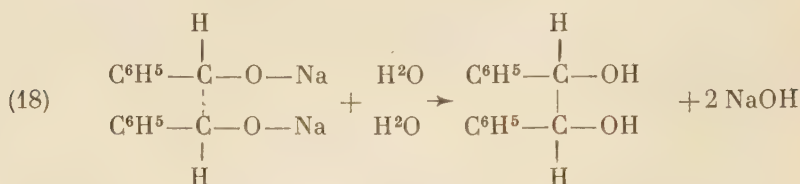


Nous écartons pour deux raisons l'hypothèse de la formation du corps (B). Tout d'abord elle ne nous paraît pas compatible avec la négativité de l'oxygène et la positivité du sodium. Mais la principale raison consiste dans la réaction du produit de fixation du sodium sur la benzophénone avec l'eau. Beckmann et Paul [12], Acree [13] et Tingle et Gorsline [14] ont montré que cette réaction conduit à la benzopinacone :

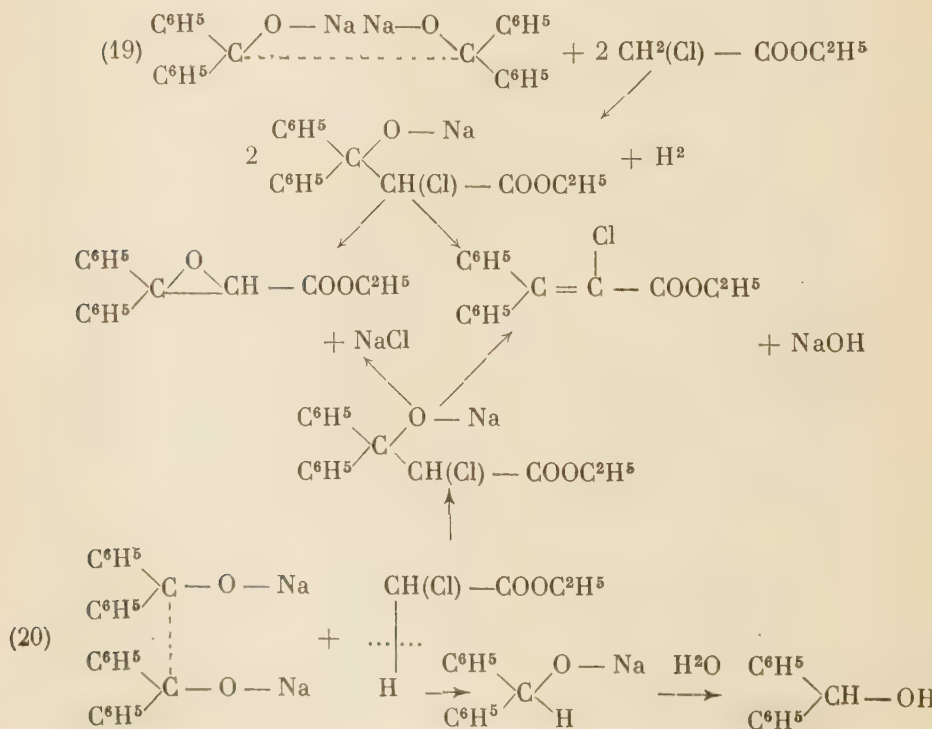


De même, d'après Beckmann et Paul [12], le produit

de fixation du sodium sur la benzaldéhyde traité par l'eau donne de l'hydrobenzoïne :



Le chloracétate d'éthyle réagit facilement avec deux molécules du corps (A) associées, tout en donnant le produit sodé intermédiaire nécessaire à l'explication de la formation de l'éther éthylénique chloré et en permettant l'explication facile de la formation du diphenylcarbinol que Rutowsky et Dajew ont notée dans la préparation de l'éther diphenylglycidique :



L'hypothèse de ces schémas d'association de deux molécules sodées trouve dans leur réaction avec l'eau une importante confirmation. Ils permettent de concilier le fait que le sodium se fixe sur les aldéhydes et les cétones non éno lisables avec la notion de la valence.

Nous considérons donc, faute d'une meilleure explication, que les éthers glycidiques se font par condensation du chloracétate d'éthyle non éno lisé avec les éno lates des cétones ou des aldéhydes quand l'éno lisation est possible, et avec le produit d'association de deux molécules du produit de fixation du sodium sur les cétones ou sur les aldéhydes quand l'éno lisation n'est pas possible.

Ce qui peut paraître surprenant, c'est que la fixation du chloracétate d'éthyle, — dont l'halogène se détache si facilement — sur le sel de sodium de la cétone éno lisée — où le sodium a une si grande affinité de réaction — précède l'action de l'halogène sur le sodium. Cependant la formation d'un éther éthylénique halogéné est en faveur d'une addition préalable pure et simple.

On a remarqué plusieurs fois, et en particulier Erlenmeyer [7] et Rosenmund et Dornsaft [15] qu'à côté des éthers glycidiques et des éthers éthyléniques chlorés on trouvait parmi les produits de réaction, dans la synthèse des éthers glycidiques, le sel de sodium de l'acide glycidique dont on préparait l'éther. Nous attribuons sa formation à l'action sur l'éther glycidique de la soude qui se forme lorsque le dérivé sodé intermédiaire se décompose pour donner l'éther éthylénique chloré (équation 6).

2^o Préparation des éthers glycidiques.

Nous avons préparé plusieurs éthers glycidiques en utilisant les trois méthodes de condensation décrites

plus haut : éthylate ou amidure de sodium et sodium métallique. Nous avons utilisé presque exclusivement ce dernier agent de condensation qui a l'avantage de permettre d'éviter la préparation d'éthylate de sodium, ainsi que l'emploi de l'amidure de sodium dont le manie-ment est souvent délicat. Des essais comparatifs nous ont montré que les rendements obtenus sont en tous les cas aussi bons, si ce n'est même un peu meilleurs que ceux que l'on obtient en opérant d'après Claisen ou Darzens. Nous avons opéré en règle générale de la façon suivante :

On laisse tomber goutte à goutte le mélange d'une molécule de cétone et d'une molécule de chloracétate d'éthyle dilué d'une fois son volume d'éther sur du sodium en fil plongé dans l'éther. La réaction com-mence dès l'introduction des premières gouttes et néces-site un bon refroidissement. Le sodium se dissout rapi-dement tout en libérant de l'hydrogène sauf, évidem-ment, quand on opère sur une aldéhyde ou une cétone non énoisable. On laisse reposer une nuit, puis on chauffe deux heures à l'ébullition et on verse dans l'eau. On sépare la solution éthérée qui est en général brune, on la lave à l'eau qui la décolore en grande partie, on sèche l'éther, on le chasse et on fractionne.

La distillation donne en général plusieurs fractions qui ne sont pas nettement séparées les unes des autres. Il passe tout d'abord de la cétone ou du chloracétate d'éthyle, puis la température de la distillation monte régulièrement et il passe une fraction qui est formée de l'éther éthylénique chloré et d'une partie de l'éther glycidique, puis ensuite vient l'éther glycidique qu'il faut redistiller pour l'avoir exempt d'impuretés chlo-rées.

On obtient ainsi des rendements tels que le poids de l'éther glycidique est à peu près égal au poids de la

cétone mise en jeu. Ils sont les mêmes si l'on fait agir le chloracétate d'éthyle sur la cétone préalablement sodée par le sodium.

*Exemples de préparations d'éthers glycidiques
par condensation de cétones et du chloracétate d'éthyle
par le sodium.*

PRÉPARATION DE L'ÉTHÉR β -HEXYL- β -MÉTHYLGLYCIDIQUE.

Méthyl-hexylcétone	50 gr. (P. M. 128)
Chloracétate d'éthyle	48 gr. (P. M. 122,5)
Sodium	9 gr.

Le mélange de la cétone et du chloracétate d'éthyle est dissout dans une fois son volume d'éther. On fait tomber cette solution goutte à goutte dans un ballon muni d'un réfrigérant et contenant le sodium en fil plongé dans l'éther. Dès l'introduction des premières gouttes le sodium est attaqué et le dégagement d'hydrogène commence. La température augmente. On refroidit soigneusement. La réaction dure environ trois heures. La solution est devenue rouge-brun. On la laisse reposer une nuit, puis on la chauffe deux ou trois heures à l'ébullition et on la verse dans l'eau. On décante la couche étherée, on la lave à l'eau jusqu'à ce qu'elle soit décolorée, on la sèche, et on chasse l'éther, puis on fractionne.

1 ^{re} fraction	Jusqu'à 110°/13 mm. puis 123°/0,92 mm.	23 gr.
2 ^e fraction	118-122°/0,9 mm.....	34 gr.

La plus grande partie de la seconde fraction a passé à 119°/0,9 mm.

La première fraction est traitée par le bisulfite de sodium. Il a été récupéré ainsi 14 gr. de cétone (26 gr. de produit bisulfiteux).

Rendement 41 %. En tenant compte que 36 gr. de cétone seulement sont entrés en réaction, 57 %.

Décalone	30 gr. (P. M. 152)
Chloracétate d'éthyle	24,2 gr. (P. M. 122,5)
Sodium	4,5 gr.

Opéré comme ci-dessus. Isolé par distillation.

1 ^{re} fraction	45°-140°/20 mm. et 90°-130°/0,6 mm.	10 gr.
2 ^e fraction	131-132°/0,6 mm.....	29 gr.

Récupéré 4 gr. de cétone en traitant la première fraction par le bisulfite de sodium.

Rendement 48 %. En tenant compte de la cétone récupérée : 71 %.

CHAPITRE DEUXIÈME

Réactions des éthers glycidiques avec l'ammoniac et les amines.

1° Réactions à basse température. Préparation d'amides glycidiques.

Si on a préparé un nombre élevé d'éthers glycidiques, on ne trouve mentionnées dans la littérature que deux amides glycidiques. Claisen a préparé l'amide phénylméthylglycidique en laissant reposer plusieurs jours l'éther phénylméthylglycidique avec de l'ammoniac en solution alcoolique (9). Il note que la réaction se fait très lentement, avec un mauvais rendement et que la purification de l'amide obtenue ne se fait qu'au prix de pertes importantes. D'autre part, Bodforss [16] prépare l'anilide de l'acide phénylglycidique en condensant la chloracétanilide avec la benzaldéhyde par l'éthylate de sodium.

Nous avons préparé une série d'amides glycidiques par la même méthode que Claisen, mais en opérant en solution hydroalcoolique saturée à 0° par de l'ammoniac gazeux, c'est-à-dire avec des concentrations en ammoniac bien supérieures. Nous laissons donc un éther glycidique reposer une semaine au moins dans une de ces solutions. La plupart du temps l'amide, au cours de sa formation, se dépose en partie dans le fond du récipient. On peut obtenir ainsi d'excellents rendements qui dans quelques cas ont été quantitatifs. Les amides ainsi obtenues

sont des corps facilement recristallisables dans l'eau, l'alcool et l'acétone.

Dans ces conditions nous n'avons observé la formation d'un produit basique, c'est-à-dire la réaction de l'ammoniac sur la fonction oxyde d'éthylène qu'avec l'éther phénylglycidique. Nous reviendrons plus bas sur le cas de cet éther qui s'est montré très différent de tous ceux que nous avons traités. Seul parmi eux, il peut donner avec l'ammoniac à la température de $+4^{\circ}$ deux dérivés distincts : tout d'abord l'amide phénylglycidique, puis par ouverture de sa fonction oxyde d'éthylène, l'amide de la phénylisosérine.

On voit donc que si la préparation d'amides glycidiques par réaction de l'ammoniac sur les éthers glycidiques est possible, elle ne se fait que très lentement et nécessite de fortes concentrations en ammoniac.

La préparation d'amides substituées, par réaction des amines sur les éthers glycidiques ne se fait que dans des cas très rares et avec de mauvais rendements. Si nous faisons abstraction de l'éther phénylglycidique qui réagit facilement avec les amines et diffère en cela des autres éthers glycidiques comme il en diffère par ses réactions avec l'ammoniac, nous n'avons guère pu obtenir que la méthylamide de l'acide diéthylglycidique, ainsi que la méthylamide et la diméthylamide de l'acide méthylphénylglycidique. Les rendements, bien que le contact entre les éthers glycidiques et les amines ait été maintenu jusqu'à quatre semaines, n'ont pas dépassé 27 %. Les autres éthers glycidiques n'ont pas réagi, de même que d'autres amines telles que la diéthylamine, l'isoamylamine et la benzylamine.

Nous avons d'autre part, suivant l'exemple de Bodforss cité plus haut, préparé l'amide de l'acide diméthylglycidique en condensant la chloroacétamide avec l'acétone par l'éthylate de sodium. Cette méthode est évidem-

ment préférable à l'autre car elle évite une réaction qui, comme nous l'avons indiqué, ne se fait que très lentement.

Pendant que ces essais étaient en cours, la maison Schering-Kahlbaum a pris un brevet pour ce procédé [17]. Il lui a permis de préparer plusieurs amides glycidiques substituées par condensation de chloroacétamides substituées avec des cétones, corps dont la préparation n'est pour ainsi dire pas possible par le moyen que nous avons appliqué nous-même.

Exemples de préparations d'amides glycidiques.

PRÉPARATION DE LA β - β -DIÉTHYLGLYCIDAMIDE.

Ether diéthylglycidique	10 gr.
Ammoniaque (solution à 22° Bé).....	100 cc.
Alcool (Quantité suffisante à la dissolution de l'éther glycidique dans l'ammoniaque).	

La solution de l'éther diéthylglycidique dans l'ammoniaque et l'alcool est saturée par un courant d'ammoniac gazeux, à 0°. On l'abandonne 5 jours à 4°. On chasse l'ammoniac, l'eau et l'alcool, on lave le résidu cristallin à l'éther de pétrole et on le recristallise deux fois dans l'eau. F. 104°. L'amide cristallise en petites paillettes solubles dans l'eau, l'alcool et l'acétone. Elle est neutre en solution et dégage de l'ammoniac quand on la chauffe avec de la soude. Obtenu 8 gr.

Dosage de l'azote. — Calculé : 9,75 %.
 Trouvé : 9,65 %.

PRÉPARATION DE LA β -MÉTHYL- β -HEXYLGLYCIDAMIDE.

Ether méthyl-hexylglycidique	20 gr.
Ammoniaque (solution à 22° Bé).....	50 cc.
Alcool (Quantité suffisante à la dissolution)	90 cc.

Opéré comme ci-dessus. L'amide méthyl-hexylglycidique, après recristallisation dans l'alcool à 50 % puis dans l'eau fond à 111°. Rendement 14 gr.

CONDENSATION DE LA CHLOROACÉTAMIDE AVEC L'ACÉTONE
PAR L'ÉTHYLATE DE SODIUM.

Chloroacétamide.....	20 gr.
Acétone	200 gr.
Ethylate de sodium	13,8 gr.

La chloroacétamide est dissoute dans l'acétone dont il faut prendre un grand excès à cause de la faible solubilité de la chloroacétamide. On introduit l'éthylate par petites quantités dans la solution dont la température est maintenue entre 0° et 5°. On abandonne ensuite 12 heures et on chauffe à l'ébullition pendant 5 heures. On essore le chlorure de sodium et on chasse l'acétone. Il reste un produit cristallin que l'on distille.

1. 60°- 78°/15 mm.	5,5 gr.
2. 80°-123°/15 mm.	2 gr.
3. 125°-128°/15 mm.	6,5 gr.
4. 128°-138°/15 mm.	6 gr.

La première fraction est liquide, la deuxième contient un produit liquide et un produit solide. Les deux dernières sont solides. Elles sont reprises ensemble et recristallisées dans l'alcool. F. 85°-87°.

La partie solide de la deuxième fraction est également recristallisée dans l'alcool. F. 85°-88°. Mélange des deux fractions. F. 85°-87°.

Dosage de l'azote. — Calculé : 12,17 %.
Trouvé : 12 %.

Rendement calculé par rapport à la chloroacétamide : 55 %.

ETHERS ET AMIDES GLYCIDIQUES.

Cétones ou aldéhydes		Ethers glycidiques		Amides glycidiques	
	P. E.		P. E.		P. F.
Acétone	56°	180°-183°/760 mm.			85-87°
		77°/ 15 mm.		P. E. 127°/15 mm.	
Diéthylcétone	105°	209°-212°/760 mm.			104°
		102°-105°/ 15 mm.	Méthylamide		48°
Méthyl-hexylcétone	171°	119°/0,9 mm.			111°
Cyclopentanone	130°	84°-86°/2 mm.			145°
Cyclohexanone	155°	133°-134° 21/mm.			137°
Benzaldéhyde	179°	279°-279°/760 mm.			148°
		190°/12 mm.	Méthylamide		128°
			Benzylamide		128°
Acétophénone	202°	147°-149°/12 mm.			168°
			Méthylamide		140°
			Diméthylamide		132°
Benzyl-méthylcétone	215°	134°-136°/1,33 mm.			133°
Phénoxyacétone	230°	181°-182°/13 mm.			139°
Décalone	118°/18 mm.	131°-132°/0,6 mm.			111°

2° Étude des propriétés physiologiques
des amides glycidiques.

L'étude des propriétés hypnotiques des amides glycidiques a été faite par M. D. Bovet et a déjà fait l'objet d'une note [18].

Les amides dont la solubilité dans l'eau est suffisante pour permettre la préparation de solutions de concentration convenable, ont été essayées par injections sous-cutanées sur la souris et le lapin, celles dont la solubilité est trop faible, sur des poissons. Des six amides dont l'action a été évaluée par injections (amides diméthyl-, diéthyl-, méthyl-hexyl-, phényl-, cyclopentylglycidiques et diéthyl-n-méthylglycidique) seules les deux amides diéthylglycidiques se sont montrées nettement narcotiques.

La diéthylglycidamide provoque en 5 et 10 minutes sur la souris, à la dose de 0,05 gr. pour 20 gr. des narcoses pouvant durer jusqu'à 36 heures, et des narcoses d'une nuit à la dose de 0,025 gr. pour 20 gr. Sur le lapin, à la

dose de 0,2 gr. par kgr. la narcose est immédiate et profonde mais de très brève durée (3 minutes). Elle double si l'on double la dose. Le retour à l'état normal est aussi rapide que la narcose.

La diéthyl-n-méthylglycidamide est plus toxique sur la souris que la précédente. Elle provoque la mort à la dose de 0,05 gr. pour 20 gr. mais détermine des narcoses de 12 heures en 15 minutes à la dose de 0,025 gr. pour 20 gr. Sur le lapin elle agit aux mêmes doses de la même manière que la précédente.

Sur les poissons, ces deux amides, ainsi que les amides cyclohexyl-, et phénylméthylglycidiques ne se sont montrées actives qu'à des concentrations relativement fortes des solutions dans lesquelles les poissons étaient plongés (1/100 et 1/200).

Les amides phényl-, benzylméthyl-, et phénoxydiméthyl-méthyl-glycidiques ont par contre agi aux concentrations très inférieures de 1/1000 et 1/2000. L'amide diméthyl-glycidique s'est montrée très toxique tant sur la souris que sur les poissons.

En résumé, les amides glycidiques sont douées de propriétés hypnotiques nettes, à action rapide, mais sauf sur la souris, de très brève durée. Elles sont peu toxiques et semblent être rapidement éliminées.

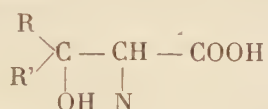
3^o Réactions des amines

**avec les éthers glycidiques à diverses températures.
Essais de préparation d'amides d'acides oxy-aminés.**

Nous avons décrit plus haut la préparation d'amides glycidiques que nous avons obtenues en laissant reposer les éthers glycidiques dans des solutions hydro-alcooliques d'ammoniac très concentrées et signalé que seul l'éther phénylglycidique, parmi les éthers glycidiques que nous avons étudiés, avait réagi avec l'ammoniac par ses

deux fonctions susceptibles d'entrer en réaction avec des bases. Lui seul s'est comporté comme un oxyde d'éthylène normal, et il est curieux de constater que les autres éthers glycidiques n'ont, malgré les fortes concentrations d'ammoniac que nous avons utilisées et la présence de tant d'eau dans la solution, donné que des amides glycidiques.

Nous avons par conséquent, pour essayer d'attaquer par des amines la fonction oxyde d'éthylène de divers éthers glycidiques, opéré à des températures plus élevées. Comme nous l'avons dit dans l'introduction, l'ouverture de la fonction oxyde d'éthylène des éthers glycidiques par des amines semblait devoir nous conduire facilement à des acides oxy-aminés de formule générale :

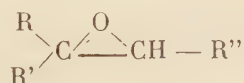


où R et R' = alcoyle ou aryle et N = une fonction aminée.

acides qui présentent un réel intérêt pour la préparation de corps anesthésiques. Nous pensions que les éthers glycidiques dont la préparation est facile remplaceraient avantageusement les acides oxy-chlorés que l'on emploie en général pour préparer des acides oxy-aminés du type figuré ci-dessus.

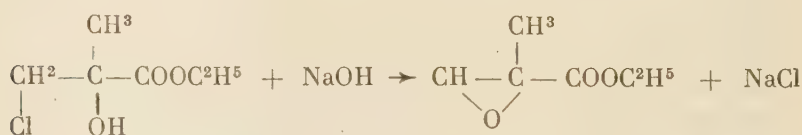
En réalité, la réaction se fait autrement que nous ne l'avions pensé et ne donne les résultats escomptés que dans des cas très rares. De même que les éthers glycidiques forment une classe d'éthers-sels qui ne donnent que très lentement des amides, ils forment une classe d'oxydes d'éthylène particulièrement difficiles à faire réagir avec les amines.

Si dans la formule générale :



R, R' et R'' sont des substituants tels que des groupes alcoyles ou aryles, nous avons un type d'oxyde d'éthylène qui réagit facilement avec les amines. Mais si R'' devient une fonction éther-sel, nous avons un éther glycidique qui ne réagit plus que difficilement avec les amines. Nous devons donc admettre que la fonction éther-sel diminue fortement la faculté de réaction de la fonction oxyde d'éthylène.

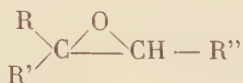
Mais, d'autre part, nous avons signalé que l'éther phénylglycidique réagit comme devraient théoriquement réagir tous les éthers glycidiques. En outre, la littérature décrit la préparation de quelques acides oxy-aminés obtenus par réaction de l'ammoniac sur certains éthers ou sels d'acides glycidiques particulièrement simples. Mélikoff a préparé ainsi l'isosérine et la méthylisosérine [43] en chauffant à 100° les sels de soude des acides glycidique et β -méthylglycidique avec l'ammoniac, alors que les éthers glycidiques dont nous avons donné la formule générale plus haut ne réagissent pas encore à cette température. Nous avons nous-même fait agir à la température ordinaire la diméthylamine sur l'éther α -méthylglycidique préparé lui-même par réaction de la soude sur l'éther chloro-oxyisobutyrique :



La réaction avec la diméthylamine en solution hydroalcoolique est violente et l'on prépare ainsi la diméthylamide de l'acide diméthylamino-oxyisobutyrique, dont la saponification donne l'acide déjà décrit par M. Fourneau [42].

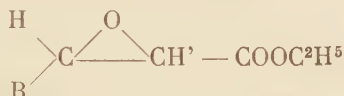
Si nous comparons ces éthers glycidiques, qui réagissent normalement avec l'ammoniac ou les amines, avec la

série que nous avons représentée plus haut par la formule générale :



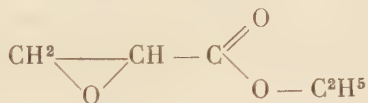
où R et R' = alcoyle ou aryle et R'' = fonction éther-sel.

nous voyons immédiatement que nous devons écrire : R = R' = H dans le cas de l'acide glycidique, R = H et R' = méthyle pour l'acide β-méthylglycidique, R = H et R' = phényle pour l'éther phénylglycidique et enfin R = R' = H pour l'éther α-méthylglycidique où nous remplaçons l'hydrogène du carbone portant la fonction éther-sel par un méthyle, ce qui nous donne une nouvelle formule générale :



où R = H, méthyle ou phényle et où dans un seul cas H' = méthyle.

Nous avons ainsi une série d'éthers glycidiques moins substitués que ceux qui sont schématisés par la première formule générale. Il semble donc que le nombre des substituants introduits sur le squelette



joue un rôle dans l'aptitude des éthers glycidiques à réagir avec les amines.

Mais d'autre part il ne faut pas attribuer à cette substitution une valeur absolue. La nature de l'amine mise en jeu a aussi son importance. Ce n'est qu'avec la méthylamine que nous avons pu atteindre le résultat que nous attendions de ces réactions. La diméthylamine, ou bien

ne réagit pas, ou bien donne lieu à des phénomènes complexes que nous n'avons pas pu élucider. Enfin, la diéthylamine n'a pas réagi du tout.

Nous donnons quelques exemples de réactions d'éthers glycidiques répondant à la première formule générale avec des amines aliphatiques.

Réaction de l'éther β -méthyl- β -propylglycidique avec la méthylamine.

PRÉPARATION DE LA MÉTHYLAMIDE

DE L'ACIDE β -MÉTHYL- β -PROPYL-MÉTHYLAMINO-OXYPROPIONIQUE.

Ether méthyl-propylglycidique 10 gr.
Méthylamine en solution hydroalcoolique à 20 %.. 5 molécules

La solution est chauffée une première fois 4 jours à 40°. Une petite quantité prélevée montre que l'éther glycidique n'a pas réagi.

La solution est alors chauffée 18 heures à 100° et l'éther glycidique n'a pas encore réagi.

On chauffe ensuite 18 heures à 140°. On acidifie la solution à l'acide chlorhydrique et on extrait à l'éther les corps neutres qu'elle pourrait contenir. L'éther séché et chassé ne laisse qu'un résidu insignifiant. La solution est alors alcalinisée par la soude d'abord, puis par du carbonate de soude solide que l'on ajoute en quantité suffisante pour transformer la solution en une masse épaisse. On extrait à l'éther, on sèche l'éther sur du sulfate de soude et on le chasse. Il reste 4 gr. d'un produit basique, huileux, à l'odeur particulière, qui cristallise en partie en trois jours.

On reprend par peu d'éther et on essore les cristaux, que l'on lave plusieurs fois à l'éther. Il reste dans le filtre un corps basique, fondant à 119°, qui est la méthylamide de l'acide β -méthyl- β -propyl-méthylamino-oxypropionique.

Dosage acidimétrique :

Pesé : 0,0975 gr. de base.

Neutralisé par 5,18 cc. HCl N/10 (héliantine).

Calculé pour la méthylamide cherchée 5,2 cc. HCl N/10

La base est très soluble dans l'eau et l'alcool, moins dans l'éther.

L'éther de lavage est traité par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. Le chlorhydrate qui se forme, très soluble dans l'alcool, et peu dans l'acétone, est recristallisé dans un mélange de ces deux solvants. F. 198°.

Dosage du chlore :

Trouvé : 16,01 % de chlore.

Calculé pour le chlorhydrate de la base ci-dessus : 15,80 % de chlore.

La méthylamine réagit à la même température de 140° avec l'éther β -méthyl- β -phénylglycidique pour donner la méthylamide de l'acide β -méthyl- β -phényl-méthylamino-oxypropionique, base qui recristallisée dans l'eau, fond à 185°. Assez soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone. Dissoute dans l'acide chlorhydrique, elle est libérée de sa solution acide par les alcalins, à l'état cristallisé.

Le diméthylamine et l'éther diéthylglycidique.

ESSAIS DE PRÉPARATION DE LA DIMÉTHYLAMIDE
DE L'ACIDE β - β -DIÉTHYL-DIMÉTHYLAMINO-OXYPROPIONIQUE.

L'éther diéthylglycidique ne réagit avec la diméthylamine qu'à partir de 130°, mais la réaction ne suit pas le cours normal que suit la réaction de la méthylamine avec l'éther méthylpropylglycidique.

Les essais de réaction de la diméthylamine avec l'éther diéthylglycidique ont été effectués à des températures.

variant entre 130° et 140° avec de la diméthylamine en solution benzénique et en présence de quelques gouttes d'eau. Après que la solution ait été chauffée, la séparation des corps neutres et basiques a été faite par extraction de la solution acidifiée à l'acide chlorhydrique par l'éther, puis libération des bases par la soude et extraction à l'éther. La réaction se fait très incomplètement et on récupère chaque fois une importante quantité de matière première :

Premier essai :

Ether diéthylglycidique	37 gr.
Diméthylamine (Solution benzénique à 33 %)...	3 molécules
Eau	1 cc.

Chauffé 16 h. à 130°. Récupéré 22 gr. de corps neutres :

P. E. 110°-120°/22 mm. Ether diéthylglycidique
Obtenu 5 gr. d'une base liquide P. E. 135°-140°/
20 mm.

Deuxième essai :

Ether diéthylglycidique	10 gr.
Diméthylamine (même solution)	4 molécules
Eau	1 cc.

Chauffé 20 h. à 140°. Récupéré 5 gr. d'éther diéthylglycidique

P. E. 110°-120°/20 mm.

Obtenu 3 gr. d'une base liquide P. E. 145°-146°/
26 mm.

Troisième essai :

Ether diéthylglycidique	27 gr.
Diméthylamine (même solution)	4 molécules
Eau	1 cc.

Chauffé 22 h. à 145°. Récupéré 19 gr. d'éther diéthylglycidique

P. E. 91-105°/11 mm.

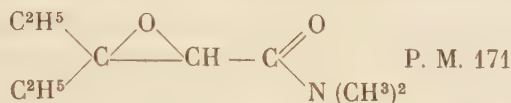
Obtenu 6,5 gr. de produit basique. P. E. 130°-
140°/20 mm.

Les trois bases sont mélangées, reprises par de l'acide chlorhydrique et lavées encore une fois à l'éther. Libérée

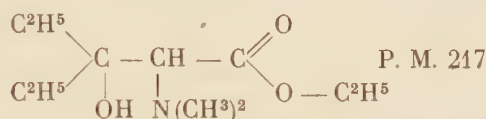
par le carbonate de soude, la base bout à 145°-148°/20mm.

La réaction peut théoriquement donner naissance à trois produits :

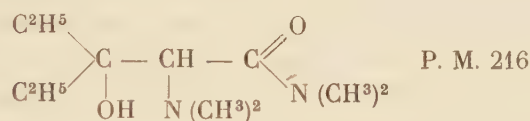
(1) La diméthylamide de l'acide diéthylglycidique :



(2) L'éther éthylique de l'acide diéthyl-oxy-diméthylaminopropionique :



(3) La diméthylamide de ce même acide :



Le produit obtenu est une base. Ce n'est donc pas le corps (1). Chauffé avec de la soude, il dégage de la diméthylamine. Ce n'est pas le corps (2). Il ne reste comme possibilité que le corps (3), mais le dosage acidimétrique montre qu'en fait il ne s'agit pas de lui.

Pour neutraliser 1 gr. de base, il faut :

théoriquement 46,3 cc. HCl N/10.

Trouvé : 7,1 cc.

7,1 cc. représentent une quantité beaucoup trop faible qui correspondrait à un poids moléculaire de 1408, qui est environ 6,5 fois trop grand, ou permet de croire que la base contient une importante fraction de corps neutres.

La base donne un iodométhylate. Le dosage de l'iode dans le iodométhylate ne donne pas de résultat plus précis que le dosage acidimétrique de la base.

Iode. — Calculé : 35,75 %.

Trouvé : 47,92 %.

La trop forte teneur en iode laisse conclure à un poids moléculaire inférieur non seulement à celui qui a été calculé d'après le résultat du dosage acidimétrique, mais encore inférieur à celui de la base attendue, ce qui permet de conclure que la base contient effectivement un corps neutre qui n'a pas pu être séparé par l'acide chlorhydrique. L'iodométhylate ne doit en effet s'être fait que sur une partie seulement du produit que l'on a fait réagir avec l'iodure de méthyle. Il ne nous a pas été possible de déterminer la nature de cette base, ni celle du corps neutre qu'elle doit certainement contenir.

Dans les mêmes conditions de température et de concentration, mais en solution alcoolique à 90 % la diéthylamine n'a pas réagi avec l'éther diéthylglycidique.

Comme l'éther méthylpropylglycidique a bien réagi avec la méthylamine, nous avons voulu le faire réagir avec la diméthylamine.

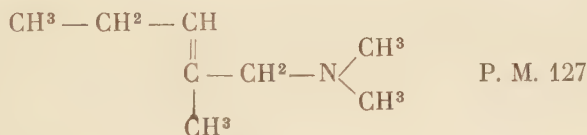
Ether méthyl-propylglycidique	...	20 gr.
Solution benzénique de diméthylamine à 33 %		60 gr. = 4 molécules d'amine
Alcool méthylique		10 cc.
Eau		2 cc.

Chauffé 18 heures à 150°, puis chassé les solvants et redissout dans l'éther. Extrait les bases par l'acide chlorhydrique, puis alcalinisé la solution acide par le carbonate de soude et épuisé à l'éther. On n'obtient que très peu de bases. Après distillation, il n'en reste que 1,2 gr. (P. E. 76-79°/29 mm.).

La base possède une odeur très particulière qui rappelle celle des bases éthyléniques. Elle ne donne pas de dérivé benzoylé et semble ainsi être dépourvue de fonction alcoolique. Elle donne un iodométhylate dont le point

de fusion est supérieur à 300°. Le point d'ébullition est beaucoup plus bas que celui que devrait certainement posséder la base qui semblait normalement devoir se faire. L'odeur de la base, le fait qu'elle ne donne pas de dérivé benzoylé, son faible point d'ébullition, la forte teneur en iode de son iodométhylate, (calculé pour l'amine-amide 35,75 %, trouvé 48,97 %) laissent supposer que l'on se trouve en présence d'une base de poids moléculaire relativement bas.

On peut admettre que l'eau qui devait catalyser l'ouverture de la fonction a saponifié la fonction éther-sel de l'éther glycidique, puis étant donné la température de 150° à laquelle la réaction a été effectuée et la fragilité des acides glycidiques, qu'il y a eu décarboxylation. Enfin, la fonction alcoolique qui devrait se former étant tertiaire on peut facilement supposer qu'il s'est produit une déshydratation de sorte que le produit final de la réaction serait une base éthylénique de la forme :



Le iodométhylate de cette base contient théoriquement 47,40 % d'iode, ce qui fait une différence de 1,57 % avec la valeur que nous avons trouvée par le dosage de l'iode de l'iodométhylate de la base que nous avons obtenue.

L'écart, même s'il est trop grand pour permettre une conclusion rigoureuse, n'est tout de même pas tel, étant donné la complexité des réactions qui ont certainement dû se faire, qu'il oblige à repousser l'hypothèse de la formation de la base éthylénique.

En résumé, la réaction des amines aliphatiques avec les éthers glycidiques répondant à la formule générale (1) donnée plus haut est complexe et son cours n'a pas été

élucidé avec certitude. Le fait qu'il faut opérer à des températures relativement élevées est certainement la cause de réactions accessoires.

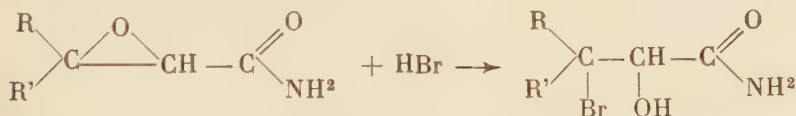
Si la méthylamine a réagi avec les éthers méthyl-propylglycidique et méthyl-phénylglycidique comme on pouvait l'espérer, c'est pensons-nous, parce qu'il doit tout d'abord s'être formé l'amide glycidique, que l'eau ne peut pas saponifier comme elle saponifie la fonction éther-sel de l'éther.

CHAPITRE TROISIÈME

Les amides glycidiques et l'acide bromhydrique.

Selon Mélikoff [19] et [20], Darzens [21] et Claisen [9], les acides et les éthers glycidiques réagissent par leur fonction oxyde d'éthylène avec les acides chlorhydrique et bromhydrique pour donner des acides ou des éthers oxyhalogénés, la fonction alcoolique se fixant en α par rapport à la fonction acide ou éther-sel et le chlore ou le brome en β .

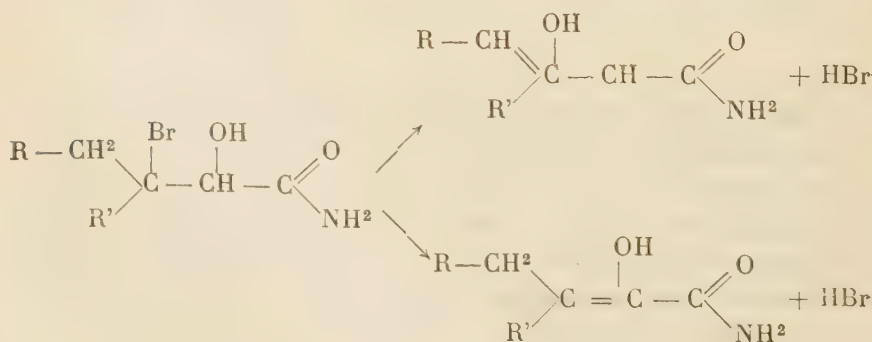
Certains produits hypnotiques (tels que le bromural et l'adaline) contenant du brome, nous avons pensé qu'il pourrait être intéressant de fixer l'acide bromhydrique sur nos acides glycidiques. La réaction paraissait devoir se faire aussi facilement qu'avec les éthers glycidiques selon l'équation :



En réalité, il en va tout autrement. Si les éthers oxybromés décrits par Mélikoff, Claisen et Darzens sont des corps stables, les amides ne le sont pas. Elles se décomposent tant à l'état solide qu'en solution. La décomposition donne de l'acide bromhydrique, de l'ammoniac et un produit éthylénique que nous n'avons pas isolé, qui est soluble dans l'eau.

Pour préparer ces amides oxy-bromées, nous avons dissout les amides glycidiques dans l'éther et fait barboter lentement dans la solution bien refroidie un courant d'acide bromhydrique gazeux, opérant ainsi dans les conditions données par Darzens pour la fixation de l'acide bromhydrique sur les éthers glycidiques. Au fur et à mesure que l'acide bromhydrique est absorbé par la solution, un produit insoluble dans l'éther se dépose. La réaction terminée, on l'essore et on le lave à l'éther jusqu'à ce que l'éther de lavage ne soit plus acide. Si maintenant on place le produit lavé dans un dessiccateur, il commence lentement à se décomposer. Une fine poussière tapisse les parois du dessiccateur, et l'amide jaunit en devenant fortement acide. Abandonnée à elle-même à l'air, elle se colore en brun tout en devenant huileuse.

Les essais de recristallisation sont restés négatifs. La décomposition se fait également en solution. Une solution fraîche d'une de ces amides oxy-bromées dans l'eau ou l'alcool est neutre, mais devient peu à peu acide, tandis que le réactif de Nessler montre la présence d'ammoniac. En outre ces solutions décolorent immédiatement l'eau de brome. Leur forte acidité et leur propriété de décolorer l'eau de brome permet de supposer qu'il se fait tout d'abord une séparation d'acide bromhydrique :



mais nous ne voyons pas comment cet acide bromhydrique peut agir par la suite pour aboutir au bromure d'ammonium. Il ne se forme pas d'aldéhydes et les solutions aqueuses des amides décomposées sont parfaitement claires. Les produits de décomposition sont entièrement solubles dans l'eau.

Nous avons essayé de fixer l'acide bromhydrique sur les amides diéthyl-glycidique, méthyl-hexylglycidique et méthylbenzylglycidique. Dans les trois cas il y a eu décomposition.

EXEMPLE DE RÉACTION D'UNE AMIDE GLYCIDIQUE AVEC L'ACIDE BROMHYDRIQUE. ESSAI DE FIXATION DE L'ACIDE BROMHYDRIQUE SUR L'AMIDE DIÉTHYLGLYCIDIQUE.

Amide diéthylglycidique	3 gr.	
Ether anhydre	60 cc.	
Acide bromhydrique fumant ...	1 cc.	} = 4 gr. HBr. gazeux.
Tribromure de phosphore	1 cc.	

L'amide est dissoute dans l'éther et la solution bien refroidie. On fait passer le courant d'acide bromhydrique. Tandis qu'il se dissout dans la solution, un produit solide et cristallin, d'aspect très différent de l'amide diéthylglycidique se dépose peu à peu sur les parois du récipient. La température monte un peu. L'introduction de l'acide bromhydrique dure une demi-heure. On essore et on lave soigneusement à l'éther. Le produit obtenu pèse 3,8 gr. Il est soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone, insoluble dans l'éther et l'éther de pétrole.

Une petite quantité a pu être une fois recristallisée dans l'eau, mais placée ensuite au dessiccateur elle s'est décomposée en devenant acide, tandis que le dessiccateur se tapissait d'une poussière blanche. Un essai de recristallisation dans l'eau d'une plus grande quantité à abouti à la décomposition. La solution très acide et par-

faitement limpide donne un précipité avec le nitrate d'argent et le réactif de Nessler.

Si on dissout le produit bromé dans peu d'alcool chaud, rien ne recristallise, mais de l'éther ajouté à la solution provoque la précipitation de bromure d'ammonium. Si une fois ce bromure essoré on évapore l'alcool, on obtient un produit qui au moment même ne réagit pas avec le nitrate d'argent ni avec le réactif de Nessler. Mais il ne tarde pas à se décomposer et on peut à nouveau séparer par l'alcool ou le chloroforme du bromure d'ammonium.

En résumé, certaines réactions des éthers ou des amides glycidiques (voir également le chapitre précédent) permettent de douter de la constitution qu'on leur attribue généralement, du moins en ce qui concerne certains d'entre eux et particulièrement ceux de la série grasse.

CHAPITRE QUATRIÈME

L'éther phénylglycidique et les amines.

1^o Propriétés particulières à l'éther phénylglycidique.

La manière dont l'éther phénylglycidique réagit avec les amines lui assigne une place tout à fait spéciale dans la série des éthers glycidiques que nous avons eus à notre disposition. Il s'en distingue essentiellement :

- 1^o par sa faculté de donner très facilement des amides substituées par réaction avec des amines aliphatiques variées et par la rapidité avec laquelle se passe cette réaction ;
- 2^o par sa faculté de réagir à basse température déjà par sa fonction oxyde d'éthylène avec les amines aliphatiques, pour donner des acides phénylaminolactiques à fonction aminée substituée ;
- 3^o par sa faculté de réagir par sa fonction oxyde d'éthylène avec les amines aromatiques dans des conditions de température très inférieures à celles qu'il faut aux autres éthers glycidiques pour réagir avec elles.

Il se trouve donc que les deux fonctions d'un éther glycidique susceptibles de réagir avec les amines, sont douées dans le cas de l'éther phénylglycidique d'une faculté de réaction qu'elles n'ont pas dans le cas des autres éthers glycidiques.

Nous avons entrepris l'étude de ces réactions et des produits auxquels elles donnent naissance. Ils sont de trois sortes selon les conditions de temps et de température dans lesquelles les réactions sont effectuées et la nature des amines employées. Les amines aliphatiques réagissant avec la fonction éther-sel donnent tout d'abord des amides, puis en réagissant ensuite avec la fonction oxyde d'éthylène donnent des amines-amides. Les amines aromatiques ne réagissant qu'avec la fonction oxyde d'éthylène donnent les éthers d'acides oxyaminés.

2^o Réactions de l'éther phénylglycidique avec l'ammoniac et les amines aliphatiques.

Nous avons montré plus haut que la préparation d'amides glycidiques par réaction de l'ammoniac sur les éthers glycidiques, pour se faire avec de bons rendements demande une forte concentration d'ammoniac et beaucoup de temps, et d'autre part que la préparation d'amides substituées, par réaction des éthers glycidiques avec des amines ne se fait que très rarement, et si elle se fait, avec de mauvais rendements et en plusieurs semaines seulement.

Il en est tout autrement de l'éther phénylglycidique. Mis en présence d'ammoniac à basse température (0° --- 4°) il donne une amide quantitativement en une demi-heure. Le résultat de la réaction est certainement l'amide phénylglycidique car le corps obtenu est neutre en solution et chauffé avec de la soude dégage de l'ammoniac. Si on acidifie ensuite la solution et qu'on la chauffe, il se forme de l'aldéhyde phénacétique.

Si l'on prolonge le contact de l'éther phénylglycidique avec l'ammoniac quelques jours, la fonction oxyde d'éthylène réagit à son tour et on obtient un produit

basique qui est l'amide de la phénylisosérine (amide de l'acide β -phényl- β -amino- α -oxypropionique) [22].

L'ammoniac réagit donc en deux temps sur l'éther phénylglycidique, sur la fonction éther-sel tout d'abord, puis sur la fonction oxyde d'éthylène ensuite.

De même qu'il réagit plus rapidement avec l'ammoniac que les autres éthers glycidiques, l'éther phénylglycidique réagit plus rapidement avec les amines. Nous l'avons fait réagir avec la méthylamine, la diméthylamine, la benzylamine et la pipéridine qui se comporte comme une amine aliphatique. La méthylamine et la benzylamine agissent en deux temps, comme l'ammoniac ; la diméthylamine et la pipéridine par contre simultanément sur les fonctions éther-sel et oxyde d'éthylène. Ces deux fonctions sont toujours attaquées simultanément si l'on opère à chaud. Chose curieuse, dans des conditions qui reproduisent celles où il réagit facilement avec les amines indiquées ci-dessus, l'éther phénylglycidique ne réagit pas du tout avec la diéthylamine. Cela est d'autant plus étonnant que la diéthylamine, d'après M. Fourneau [23], donne facilement, avec l'éther phénylchlorolactique, une amide-amine de la forme de celles que nous avons préparées avec d'autres amines.

Comme certaines amines fournissent d'abord des amides, la fonction oxyde d'éthylène restant donc inattaquée, il est possible de préparer des amines-amides possédant deux groupements aminés différents en mettant en présence de la fonction oxyde d'éthylène une amine autre que celle que l'on avait fait agir sur la fonction éther-sel.

Nous donnons ci-après quelques exemples de réactions de l'ammoniac ou d'amines aliphatiques avec l'éther phénylglycidique.

L'ÉTHER PHÉNYLGLYCIDIQUE ET L'AMMONIAC. RÉACTIONS SUCCESSIVES SUR LES DEUX FONCTIONS ATTAQUABLES.

Ether phénylglycidique.....	5 gr.
Ammoniaque (sol. aqueuse à 22° Bé) ...	25 cc.
Alcool.....	Q. S. = 50 cc.

On sature cette solution par un courant d'ammoniac gazeux en 10 minutes puis on chasse l'ammoniac par le vide. Le violent refroidissement de la solution provoqué par l'évaporation de l'ammoniac fait cristalliser une partie de l'amide. On l'essore et la recristallise dans l'eau. F. 148°. La solution est concentrée. On recristallise dans l'eau le résidu qu'elle laisse. F. 148°. Mélange des deux fractions F. 148°. Produit neutre en solution, dégageant de l'ammoniac quand on le chauffe avec de la soude puis donnant de l'aldéhyde phénylacétique quand on acidifie. Rendement 4,5 gr.

Pour préparer l'amine-amide il suffit de laisser reposer une semaine la solution ci-dessus. On obtient un produit qui, recristallisé dans l'eau fond à 198° et qui est alcalin au tourne-sol en solution aqueuse.

La saponification se fait par la baryte :

Amine-amide	30 gr. (P. M. 180)
Baryte (8 H ² O)	53 gr. (P. M. 315,36)
Eau	300 cc.

On chauffe la solution de la baryte et de l'amine-amide dans l'eau jusqu'à ce que le dégagement d'ammoniac ait pris fin. Il faut 8 heures. La baryte est ensuite quantitativement précipitée par l'acide sulfurique. On chauffe un quart d'heure pour rendre le précipité de sulfate de barium filtrable, on filtre à chaud et on laisse refroidir.

Une première fraction de l'acide aminé cristallise

pendant le refroidissement. On la fait recristalliser dans l'eau. F. 275-280°. 2 gr.

Les eaux-mères sont concentrées de moitié. Rien ne cristallise. On évapore alors à sec et le résidu est recristallisé dans une solution hydroalcoolique à 70 %. F. 228-229°, avec décomposition. 20 gr. Une recristallisation dans l'alcool à 80 % élève le point de fusion à 230-232°.

On obtient ainsi deux acides isomères, l'un en petite quantité, à point de fusion élevé et très peu soluble dans l'eau, le second en grande quantité, fondant plus bas, très soluble dans l'eau, peu dans l'alcool et précipitable d'une solution aqueuse concentrée par l'alcool.

La préparation de l'acide diméthylaminophényllactique se fait de la même façon. On abandonne l'éther phénylglycidique quatre jours avec trois molécules de diméthylamine en solution benzénique à 33 %. On obtient la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique. F. 148°. après recristallisation dans l'eau. On saponifie de la même manière par la baryte. On n'obtient qu'un acide fondant avec décomposition à 145-146°. (Ces deux corps ont déjà été préparés par M. Fourneau [23.]

L'ÉTHER PHÉNYLGLYCIDIQUE ET LA BENZYLAMINE.

Trois essais différents ont été faits :

1° Une molécule d'éther phénylglycidique et une molécule de benzylamine ont été abandonnées une nuit à la température de 4°. Il s'est formé la benzylamide de l'acide phénylglycidique. F. 128°.

2° Une molécule d'éther phénylglycidique a été chauffée au bain-marie avec deux molécules de benzylamine. Il s'est formé la benzylamide de l'acide benzylaminophényllactique. F. 160°.

3° Une molécule d'éther phénylglycidique a été chauffée au bain-marie avec une molécule de benzylamine. Il s'est formé également la benzylamide de l'acide benzylaminophényllactique F. 160°. Mélange 2 et 3, F. 160°.

- 1° Ether phénylglycidique 10 gr.
Benzylamine 5,5 gr. = 1 mol.

On abandonne une nuit le mélange de l'éther phénylglycidique avec la benzylamine à la température de 4°. Le lendemain la solution est prise en masse. On triture cette masse dans 20 cc. d'alcool jusqu'à ce qu'elle soit devenue pulvérulente. On essore et on lave rapidement à l'alcool. Le produit lavé est cristallin et fond à 128°. Recrystallisé dans 30 cc. d'alcool absolu, F. 128°.

Produit peu soluble dans l'eau. Sa solution est neutre. Toutefois agité avec de l'acide chlorhydrique il s'y dissout très lentement et est libéré de sa solution acide par le carbonate de soude. Ce n'est pas une impureté basique qui passe dans la soude car une recrystallisation n'élève pas le point de fusion.

Une petite quantité est chauffée longuement avec de la soude. La saponification est lente. La solution acidifiée dégage une odeur d'aldéhyde phénacétique. Le produit obtenu est donc bien la benzylamide de l'acide phénylglycidique. Obtenu 8 gr. de produit recrystallisé.

- 2° Ether phénylglycidique 10 gr.
Benzylamine 12 gr. = 2 mol.

L'éther glycidique et l'amine sont chauffés sans solvant 45 minutes au bain-marie. Après un quart d'heure on observe la formation de cristaux et en 45 minutes la solution s'est complètement prise en masse. On triture la masse dans l'alcool jusqu'à ce qu'elle soit devenue pulvérulente, on essore et on recrystallise dans l'alcool absolu bouillant (300 cc.). Produit très difficilement soluble

dans l'alcool chaud, très peu soluble dans l'eau chaude, pratiquement insoluble dans l'eau froide. Il se dissout lentement dans l'acide chlorhydrique et est facilement précipité par le carbonate de soude. F. 160°. C'est la benzylamide de l'acide benzylaminophényllactique.

3° Ether phénylglycidique 10 gr.
Benzylamine 5,5 gr. = 1 mol.

Les quantités d'éther glycidique et d'amine sont les mêmes que dans le premier essai, mais les conditions de température ont été changées pour que l'on puisse juger de leur importance dans l'attaque de la fonction oxyde d'éthylène.

Le mélange de l'éther glycidique et de l'amine est chauffé au bain-marie jusqu'à ce qu'il soit complètement pris en masse, ce qui demande 20 minutes. On ajoute 25 cc. d'alcool absolu pour désagréger la masse et séparer l'éther phénylglycidique qui pourrait n'avoir pas réagi. On essore et on recristallise dans l'alcool. F. 160°. Mélange avec le produit préparé avec deux molécules de benzylamine pour une d'éther phénylglycidique. F. 160°. Obtenu, après recristallisation 5 gr. de benzylamide de l'acide benzylaminophényllactique et récupéré 5 gr. d'éther glycidique dans l'alcool de lavage.

CONDENSATION DE LA BENZYLAMINE AVEC L'AMIDE
PHÉNYLGLYCIDIQUE.

Amide phénylglycidique 10 gr. (P. M. 163)
Benzylamine 1,5 mol. 8,2 gr. (P. M. 107)
Alcool absolu 75 cc.

L'amide phénylglycidique est dissoute dans l'alcool bouillant et la benzylamine ajoutée à la solution chaude. On maintient 2 heures à l'ébullition. Après une demi-heure la solution contient quelques cristaux. Leur quantité augmente rapidement. Après deux heures on laisse

refroidir lentement. On essore et on lave à l'alcool. On obtient 12 gr. d'un produit cristallin, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acide chlorhydrique et précipitable de sa solution acide par le carbonate de soude, et très peu soluble dans l'alcool et l'acétone.

Recristallisé 1 gr. dans 100 cc. d'alcool à 50 %. F. 180°.

Dosage acidimétrique : Pesé 0,1683 gr. Neutralisé avec 6,3 cc. H²SO⁴ N/10.

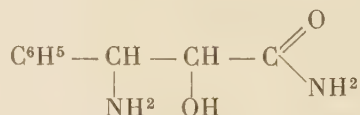
Calculé pour 1 gr. : 37,04 cc. H²SO⁴ N/10.

Trouvé : 37,43 cc.

Dérivés aminés aliphatiques de l'acide phénylglycidique.

Seuls sont ici décrits les dérivés oxy-aminés de l'acide phényl-glycidique, les amides ayant été décrites au chapitre deuxième.

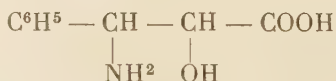
Amide de la phénylisosérine :



Base forte, relativement peu soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone.

Recristallisable dans ces trois solvants. F. 198°.

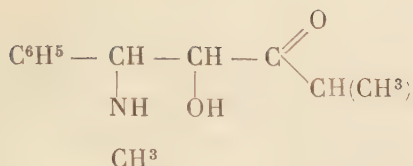
Saponifiée par la baryte elle donne deux phénylisosérines isomères :



l'une en petite quantité, très peu soluble dans l'eau, recristallisable dans l'eau, F. 275°-280°, la seconde en plus grande quantité, plus soluble que la première, recristallisable dans l'eau, l'alcool et l'acétone. F. 230°-232°.

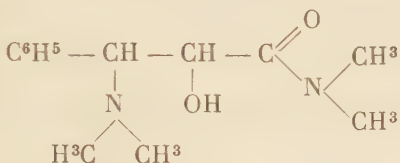
Ces trois corps ont été décrits déjà par Oesterlin [22].

Méthylamide de l'acide méthylaminophényllactique :



Base forte, peu soluble à froid dans l'alcool, l'eau et l'acétone, facilement soluble dans ces trois solvants à chaud. Cristallise en prismes hexagonaux fondant à 153°. Chlorhydrate F. 212°-215°.

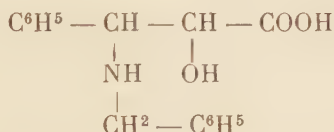
Diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique :



Base forte, peu soluble à froid dans l'eau, l'alcool et l'acétone, facilement recrystallisable dans ces trois solvants. Cristallise en paillettes hexagonales, fondant à 146°. Chlorhydrate F. 210°, recrystallisable dans l'alcool. La saponification donne l'acide diméthylaminophényllactique, F. 146°-148°, avec décomposition. Facilement recrystallisable dans l'eau, neutre en solution.

Ces dérivés monométhylés et diméthylés de l'éther phénylglycidique ont été préparés déjà par M. Fourneau à partir de l'acide phénylchlorolactique ou de son éther éthylique.

Acide benzylaminophényllactique :

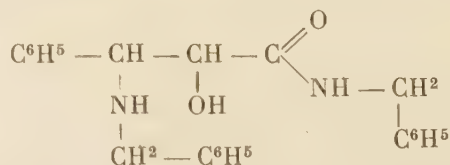


Préparé par condensation de la benzylamine avec le phénylglycidate de potasse.

Acide peu soluble dans l'eau et l'alcool. Recristallisé dans l'eau, il perd de l'eau de cristallisation entre 125° et 130° et fond en se décomposant à 167°-168°. Le sel de cuivre est bleu clair, insoluble dans l'eau, le chloroforme et l'éther acétique.

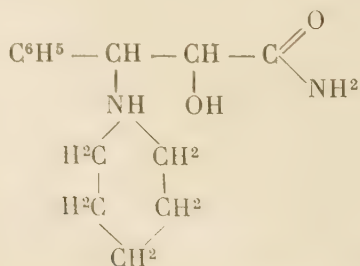
L'amide de l'acide benzylaminophényllactique se prépare soit par condensation de la benzylamine avec l'amide phénylglycidique, soit par condensation du chlorure de benzyle avec l'amide de la phénylisosérine. Produit très peu soluble dans l'eau et l'alcool chauds, recristallisable dans ces deux solvants et fondant à 180°. Lentement soluble dans l'acide chlorhydrique et précipitable de sa solution acide par le carbonate de soude.

Benzylamide de l'acide benzylaminophényllactique :



Préparé par condensation de deux molécules de benzylamine avec une molécule d'éther phénylglycidique. Pratiquement insoluble dans l'eau et l'alcool froids, peu soluble dans ces solvants chauds. Recristallisé dans l'alcool, fond à 160°. Lentement soluble dans l'acide chlorhydrique, libéré de sa solution acide par le carbonate de soude.

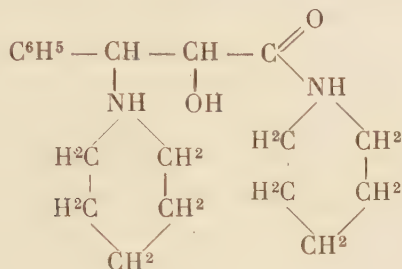
Amide de l'acide pipéridinophényllactique :



Produit basique, assez soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone. Recristallisé dans l'acétone. F. 165°.

La méthylamide, plus soluble que l'amide simple fond à 142°.

Pipéridine-amide de l'acide pipéridinophényllactique :



Préparé par condensation de deux molécules de pipéridine avec une molécule d'éther phénylglycidique. Produit très peu soluble dans l'eau, l'alcool, l'acétone froids, peu soluble dans ces solvants chauds, faiblement basique. Recristallisé dans l'alcool à 60 %. F. 143°.

3° Réactions de l'éther phénylglycidique avec les amines aromatiques.

L'éther phénylglycidique ne réagit avec les amines aromatiques que par sa fonction oxyde d'éthylène. Les produits de réaction sont donc les éthers-sels d'acides oxyaminés à fonction aminée aromatique.

La condensation se fait très facilement. On chauffe l'éther phénylglycidique avec l'amine en léger excès, avec ou sans solvant (alcool) au bain-marie jusqu'à ce qu'une goutte de la solution soit entièrement soluble dans les acides ou saponifiée, ne donne plus d'aldéhyde phénylacétique quand on acidifie et qu'on chauffe. La réaction se fait également bien avec les amides de l'acide phényl-

glycidique. Ces condensations demandent en général de 2 à 5 heures pour être quantitatives.

Nous n'avons isolé qu'un seul des éthers-sels auxquels ces réactions donnent naissance : l'éther phénylanilino-lactique. Dans tous les autres cas nous avons saponifié immédiatement après la condensation. Les sels de soude obtenus cristallisent bien dans l'alcool. On libère ensuite les acides par les acides minéraux étendus ou par l'acide acétique. Ils sont solubles dans les acides et les bases. Quelques-uns d'entre eux cristallisent facilement dans l'alcool à 80-90 %. (Acides anilinophényllactique, m- et p-toluidinophényllactique, p-anisidinophényllactique); d'autres par contre, de consistance visqueuse, n'ont pas pu être recristallisés (acides o-toluidinophényllactique, o-anisidinophényllactique, méthylanilinophényllactique). Les acides α -naphtylaminophényllactique et p-phénylène diamino-phényllactique s'oxydent et noircissent à l'air. Nous les avons conservés par conséquent à l'état de sels de soude.

Les conditions de température qui sont suffisantes pour permettre la condensation de l'éther phénylglycidique avec une amine aromatique sont insuffisantes pour permettre la réaction d'une amine quelconque, aliphatique ou aromatique, avec un autre éther glycidique. Il faut pour que ces réactions puissent se faire au moins 130°.

Nous décrivons, à titre d'exemples de réactions de l'éther ou d'amides phénylglycidiques avec des amines aromatiques, leur condensation avec l'aniline.

Condensation de l'éther phénylglycidique avec l'aniline.

PRÉPARATION DE L'ÉTHÉR PHÉNYL-AMILINO-LACTIQUE.

Ether phénylglycidique.....	150 gr. (P. M. 192)
Aniline fraîchement distillée...	110 gr. (P. M. 93) (1 ½ mol.)
Alcool.....	250 cc.

On chauffe la solution alcoolique de l'éther phénylglycidique et de l'aniline au bain-marie jusqu'à ce qu'un échantillon prélevé soit entièrement soluble dans l'acide chlorhydrique. Il faut pour cela 5 heures d'ébullition.

On chasse l'alcool et on distille l'excès d'aniline (80-90°/13 mm.). Une petite quantité de la masse épaisse qui reste est prélevée et distillée à part pour voir si la distillation est possible. Elle distille facilement à 191°/1,04 mm.

Le reste a distillé entre 206° et 209° sous 2,5 mm. de pression en laissant 30 gr. de résines. Obtenu ainsi 150 gr. d'éther anilinophényllactique. Rendement 67 %.

L'éther anilinophényllactique est un liquide jaune-orangé très visqueux qui se prend lentement en masse. Il est recristallisable dans l'alcool à 50 % et dans le benzène. F. 73°-75°. Il se dissout dans l'acide chlorhydrique et est précipité de sa solution acide par le carbonate de soude.

Condensation de l'amide phénylglycidique avec l'aniline.

PRÉPARATION DE L'AMIDE DE L'ACIDE PHÉNYLAMINOLACTIQUE.

Amide phénylglycidique	20 gr. (P. M. 163)
Aniline fraîchement distillée excès 10%.	12 gr. (P. M. 93)
Alcool à 90 %	200 cc.

On dissout l'amide et l'aniline dans l'alcool et on chauffe trois heures à l'ébullition. Le contenu du ballon se prend en masse pendant le refroidissement. On essore et on lave à l'alcool. On obtient ainsi 28 gr. de produit de condensation. On en récupère encore 2 gr. en concentrant l'alcool. Rendement 30 gr. L'amide de l'acide anilinophényllactique est très peu soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone. On la fait recristalliser dans l'acétone. F. 206°. Elle est soluble dans l'acide chlorhydrique et précipitable de sa solution acide par le carbonate de soude.

*Condensation de la méthylamide phénylglycidique
avec l'aniline.*

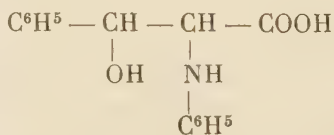
PRÉPARATION DE LA MÉTHYLAMIDE
DE L'ACIDE PHÉNYLANILINOLACTIQUE.

Méthylamide phénylglycidique	10 gr. (P. M. 177)
Aniline 1,5 mol.	8 gr. (P. M. 93)
Alcool.....	30 cc.

On chauffe à reflux la solution de la méthylamide et de l'aniline dans l'alcool pendant 2 heures. Le produit de condensation cristallise en partie pendant la réaction. On laisse refroidir. Le contenu du ballon se prend en masse. On essore et on lave à l'alcool. On obtient ainsi 14 gr. de produit déjà très pur. F. 183°. Recristallisé dans 50 cc. d'alcool absolu. F. 183°. La méthylamide est un peu plus soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone que l'amide simple. Elle est soluble dans l'acide chlorhydrique et précipitable de sa solution par le carbonate de soude.

Dérivés aminés aromatiques de l'acide phénylglycidique.

Acide anilinophényllactique :



L'acide a déjà été préparé par Erlenmeyer [24]. Il recristallise facilement dans des solutions hydroalcooliques variant entre 40 et 80 % d'alcool. Fines aiguilles blanches hexagonales. F. 156° avec décomposition.

L'éther éthylique fraîchement préparé est un liquide très visqueux qui se prend lentement en masse et qui

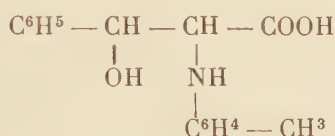
cristallise dans l'alcool à 50 % ou dans le benzène. F. 73°-75°. P. E. 191°/1,04 mm.

L'amide, très peu soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone chauds fond à 206°.

La méthylamide plus soluble que l'amide simple fond à 183°.

Le sel de cuivre est bleu clair. Il est insoluble dans l'eau, le chloroforme et l'éther acétique.

Acides toluidinophényllactiques :

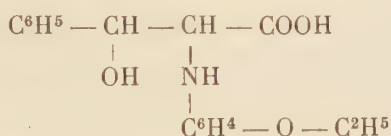


L'acide o-toluidinophényllactique est visqueux et n'a pas pu être recristallisé. Son sel de soude recristallisé dans l'alcool est mauve.

L'acide m-toluidinophényllactique recristallisé dans l'alcool à 80 % fond à 212°-213°.

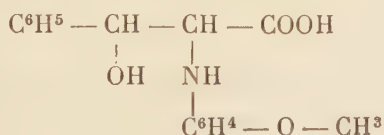
Acide p-toluidinophényllactique. F. 216°-217°. Sel de soude recristallisable dans l'alcool absolu.

Acide p-phénétidinophényllactique :



Acide déjà décrit par Erlenmeyer [24]. F. 187°-188°
Sel de soude recristallisé dans l'alcool absolu.

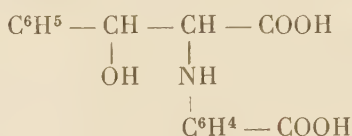
Acides anisidinophényllactiques :



L'acide o-anisidinophényllactique est visqueux et n'a pas pu être recristallisé. Son sel de soude par contre cristallise bien dans l'alcool.

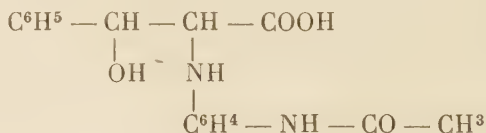
L'acide p-anisidinophényllactique cristallise facilement dans l'alcool. F. 216°-217°. Sel de soude recristallisé dans l'alcool, rose pâle.

Acide p-carboxylaminophényllactique :



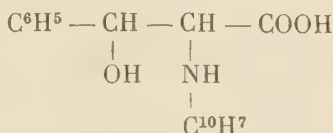
Préparé par condensation de l'anesthésine avec l'éther phénylglycidique et saponification des deux fonctions éther-sel. Le point de fusion n'est pas net. Il est plus élevé que 240°. Sel de soude (disodique) insoluble dans l'alcool. Recristallisé dans l'eau.

Acide p-acétylaminoanilinophényllactique :



Préparé seulement sous la forme de son sel de soude. Le sel de soude cristallise dans l'eau. Il est jaune-brun. La désacétylation donne l'acide p-aminoanilinophényllactique qui s'altère très rapidement à l'air en noircissant.

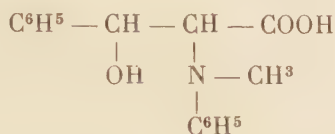
Acide a-naphtylaminophényllactique :



L'acide s'altère rapidement à l'air. Son sel de soude, recristallisé dans l'alcool, est rose. L'amide fond à 126°.

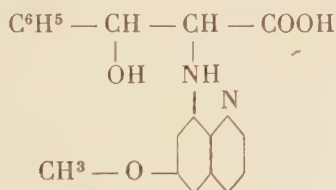
L'amide de l'acide b-naphtylaminophényllactique est extrêmement peu soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone. Elle cristallise en flocons roses. F. 204°.

Acide méthylanilinophényllactique :



L'acide est visqueux et n'a pas pu être recristallisé. L'amide, recristallisée dans une solution hydroalcoolique à 70 % fond à 171°-172°. Le sel de potasse cristallise bien dans l'alcool absolu.

Acide 6-méthoxyquinoléino-8-aminophényllactique :



L'acide est précipité par l'acide acétique de la solution aqueuse de son sel de soude. Il se décompose indistinctement entre 120° et 130°. Il est jaune foncé, ainsi que son sel de soude qui cristallise bien dans l'alcool absolu.

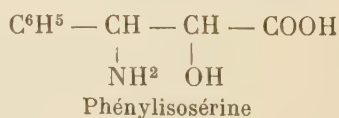
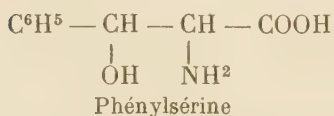
CHAPITRE CINQUIÈME

Etude de la constitution des acides oxy-aminés dérivant de l'acide phénylglycidique.

1^o Résumé bibliographique.

La littérature décrit la préparation de quelques acides oxyaminés dérivant de l'acide phénylglycidique ou de l'acide phénylchlorolactique. (Nous avons vu plus haut que l'étude des dérivés aminés de ces deux acides doit se confondre.) Cette étude mérite d'être reprise, les travaux consacrés à cette question contenant plusieurs imprécisions et des conclusions trop hâtives qui demandaient des vérifications plus exactes. Nous donnons avant la discussion et la description de nos expériences un aperçu de la question telle qu'elle se présentait quand nous l'avons abordée.

Les acides que l'on prépare en faisant agir une amine sur les acides phénylglycidique ou phénylchlorolactique peuvent être de deux formes :



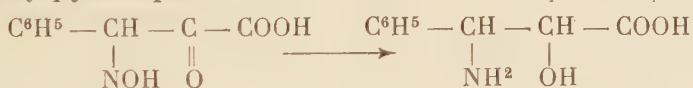
dans lesquelles NH^2 peut être remplacé par un groupement aminé quelconque. Ces deux acides possèdent chacun deux carbones assymétriques, de sorte qu'il doit exister deux formes racémiques de chacun d'eux, ou en

tout quatre acides de même formule brute (acides phényl amino-oxy-propioniques).

On trouve des isoméries semblables dans le cas de l'éphédrine, de la pseudoéphédrine et de l'isoéphédrine.

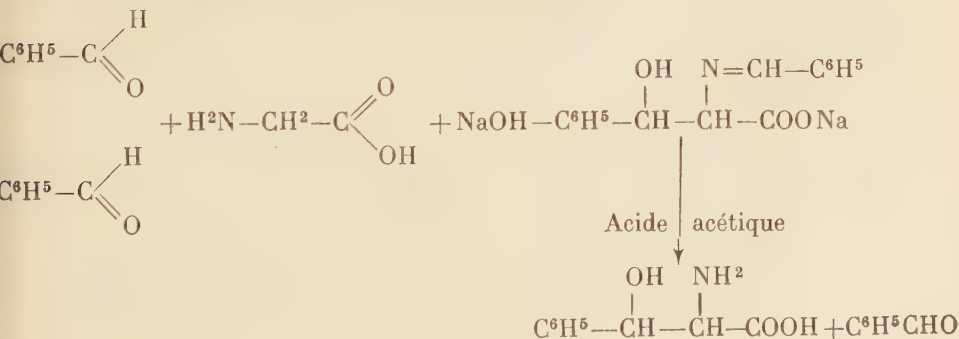
Nous avons indiqué plus haut que la saponification de l'amine-amide résultant de l'action de l'ammoniac sur l'éther phénylglycidique nous a donné deux acides différents, ce qui est en parfait accord avec la présence de deux carbones assymétriques dans la molécule. C'est du reste le seul cas où nous ayons pu déceler la formation de deux acides isomères.

Erlenmeyer [24], le premier, a condensé le phénylglycidate de sodium, préparé lui-même avec de l'acide phénylchlorolactique et de la soude, avec l'ammoniac, l'aniline et la pipéridine. Il considère les trois acides qu'il obtient comme des phénylisosérines, estimant que l'ammoniac et les amines se fixent sur l'acide phénylglycidique en *b*, comme l'ammoniac sur l'acide glycidique (4). L'auteur espère en faire la preuve en réduisant l'acide nitroso-phénylpyruvique :



mais il n'a jamais fait cette réaction.

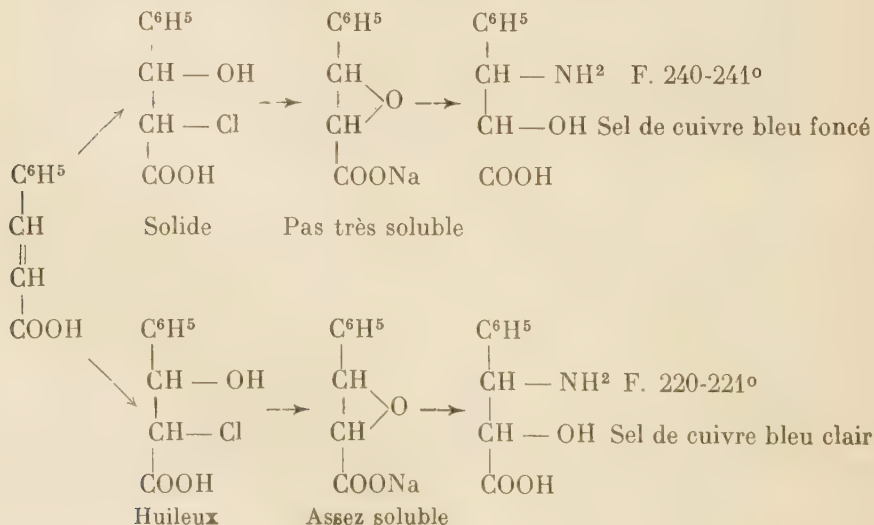
Il prépare plus tard [25] la phénylsérine en condensant le glyocolle avec la benzaldéhyde :



Cet acide est certainement un acide α -aminé. Comme il diffère de l'acide préparé avec le phénylglycidate de soude et l'ammoniac, Erlenmeyer en tire un argument de plus pour considérer ce dernier comme β -aminé.

En répétant sa synthèse de la phénylsérine [26] Erlenmeyer trouve dans les eaux-mères une deuxième phénylsérine qui diffère de la première par son point de fusion (inférieur de 6°) et par la couleur et la solubilité de son sel de cuivre, ce qui fait qu'il considère que les deux formes racémiques de la phénylsérine sont connues.

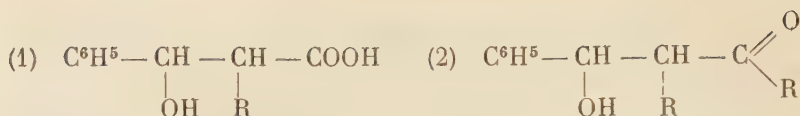
Il constate ensuite que la fixation de l'acide hypochloreux sur l'acide cinnamique donne deux acides phénylchlorolactiques différents, l'un huileux, l'autre solide, ce qui est normal car l'acide phénylchlorolactique possède deux carbones assymétriques [27]. Les sels de soude des deux acides phénylchlorolactiques diffèrent par leur solubilité dans l'eau, de même — et cela est plus difficile à comprendre — que les sels de soude des deux acides phénylglycidiques qui en dérivent. De plus les dérivés aminés de chacun de ces phénylglycidates de soude diffèrent également l'un de l'autre. Nous résumons ces différences dans le tableau suivant :



On connaît donc d'après Erlenmeyer les quatre acides aminophényllactiques. Il est à noter que les points de fusion que nous avons trouvés aux deux acides dérivant de l'acide phénylglycidique ne coïncident pas avec ceux d'Erlenmeyer. (Nous avons trouvé 270°-280° et 230°-232°.)

Une question se pose immédiatement : c'est celle de savoir auquel des deux phénylglycidates de soude préparés à partir des acides phénylchlorolactiques correspond l'éther phénylglycidique préparé avec la benzaldéhyde et le chloracétate d'éthyle, ou autrement dit, lequel de ces deux phénylglycidates de soude donnera la même série de dérivés aminés que l'éther phénylglycidique. La question ne peut se trancher par la comparaison des dérivés préparés avec l'ammoniac à cause de la différence qu'il y a entre les points de fusion que nous avons trouvés (et qu'a trouvés également Oesterlin [22]), et ceux qu'a trouvés Erlenmeyer. Mais d'autre part il y a identité entre les acides préparés avec la diméthylamine ou la monométhylamine et l'acide phénylchlorolactique solide d'une part et l'éther phénylglycidique d'autre part. Il y a de même identité entre les acides préparés avec l'aniline ou la phénétidine, qu'ils dérivent de l'acide phénylchlorolactique solide ou de l'éther phénylglycidique.

M. Fourneau a fait agir la méthylamine, la diméthylamine et la diéthylamine sur l'acide phénylchlorolactique solide, ou sur son éther éthylique [23]. L'acide phénylchlorolactique lui donne ainsi trois acides représentés par la formule générale (1), l'éther une série de corps représentés par la formule (2). La fonction éther-sel prend part à la réaction avec les amines et donne des amides. M. Fourneau remarque que la fonction éther-sel réagit plus rapidement avec les amines que l'halogène de la chlorhydrine.

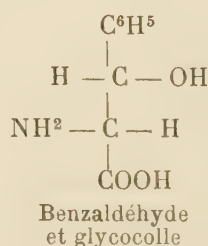
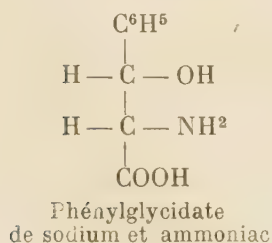


où R est une des amines indiquées ci-dessus.

M. Fourneau a décrit également les éthers méthyliques et éthyliques de ces acides et considérait alors toute la série de ces produits comme des phénylsérines. Leur intérêt paraissait alors évident à cause de leur ressemblance avec les aminoalcools dits sympathomimétiques dérivés de la β -phényléthyl-amine.

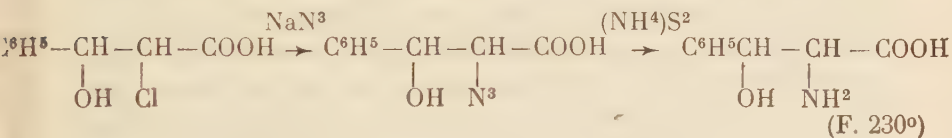
C'est une considération semblable qui a poussé Rosenmund et Dornsaft [15] à utiliser des éthers phénylglycidiques à fonctions phénoliques pour préparer des oxy-aminoacides ayant une forte analogie de constitution avec l'adrénaline, mais ils notent que ces éthers glycidiques ne réagissent qu'incomplètement avec l'ammoniac.

Forster et Rao condensent d'une part le phénylglycidate de sodium avec l'ammoniac et obtiennent un acide oxyaminé (F. 230°) et d'autre part refont la synthèse de la phénylsérine dont ils améliorent la préparation [28]. Ils considèrent ces deux acides comme des acides α -aminés isomères, celui qu'ils préparent avec le phénylglycidate de soude (F. 230°) étant la forme *cis*, celui qu'ils préparent en condensant le glycolle et la benzaldéhyde, la forme *trans* (F. 200-202°).

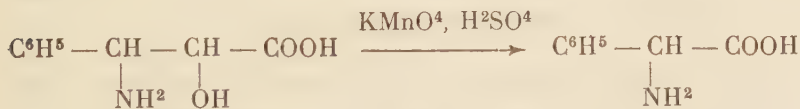


Il est à noter qu'ils passent ainsi sous silence les acides

préparés par Erlenmeyer fondant à 220° et à 240° et la deuxième phénylsérine trouvée dans les eaux-mères de la condensation du glyocolle et de la benzaldéhyde (F.189°). Ils observent qu'Erlenmeyer n'a jamais fait la réduction de l'acide nitrosophénylpyruvique, ce qui eût été la démonstration de la constitution qu'il proposait pour les dérivés de l'acide phénylglycidique. Ils considèrent qu'il n'existe que deux acides phénylaminolactiques, ceux qu'ils ont préparés, et déclarent que les phénylisosérines doivent être rayées de la littérature. Pour appuyer leur hypothèse Forster et Rao réduisent l'acide triazophénylactique par la sulfure d'ammonium et obtiennent un acide identique à celui qui résulte de la condensation de l'ammoniac et du phénylglycidate de soude (F. 230°).



Æsterlin [22], reprenant la question, traite par l'ammoniac d'une part l'acide phénylbromolactique et obtient un acide oxyaminé fondant à 230-232°, en accord quant au point de fusion avec Forster et Rao et nos essais, mais pas avec Erlenmeyer, et d'autre part l'éther phénylglycidique et obtient une amine-amide qu'il saponifie. La saponification lui donne deux acides fondant l'un à 230°, l'autre à 270-280°. Pour en établir la constitution, il oxyde celui qui fond à 230° et obtient de l'acide phénylaminoacétique, ce qui est une démonstration suffisante :



Or il se trouve que l'acide qu'il oxyde et dont la constitution est démontrée par cette oxydation est identique

à celui qui se prépare par réduction de l'acide triazophényllactique. Œsterlin admet donc que la constitution de l'acide triazophényllactique admise par Forster et Rao, et sur laquelle ils avaient basé leur démonstration est fausse.

Enfin, Œsterlin pense que la méthylamine, la diméthylamine et la diéthylamine réagissent comme l'ammoniac avec l'éther phénylglycidique ou l'éther phénylchlorolactique, c'est-à-dire que la fonction aminée se fixe en β . Par conséquent la constitution proposée par M. Fourneau pour ses acides est fausse et ils doivent être comptés au nombre des phénylisosérines. Cela est exact, comme nous le démontrons plus bas, mais il était risqué de conclure à cette constitution en se basant simplement sur le fait que la phénylisosérine, oxydée par le permanganate de potasse en solution acide, donne de l'acide phénylaminoacétique, car l'oxydation des acides décrits par M. Fourneau suit un tout autre cours. Ils se coupent et donnent de la benzaldéhyde ou de l'acide benzoïque selon les conditions de l'oxydation, tout comme les phénylsérines.

En résumé, il ressort de l'étude de la littérature que l'on considère actuellement tous les acides oxyaminés dérivant de l'acide phénylglycidique et de l'ammoniac ou d'amines tant aliphatiques qu'aromatiques comme des acides β -aminés, tout en n'ayant de démonstration précise que pour la constitution d'un seul d'entre eux, le plus simple (Œsterlin). Pour les autres on a conclu par analogie.

2^e Partie théorique.

La question à résoudre est de savoir dans quel sens s'ouvre la fonction oxyde d'éthylène de l'éther ou des amides phénylglycidiques quand on les fait réagir avec des amines, c'est-à-dire de déterminer si les acides oxy-

aminés obtenus sont de la forme de la phénylsérine ou de la forme de la phénylisosérine. Il est en particulier intéressant de voir si la position de l'amine dans l'acide oxyaminé est indépendante de sa nature et est invariablement la même, ou si au contraire elle varie, selon que l'amine est aliphatique ou aromatique.

Cette question peut se résoudre de plusieurs manières. En principe il faut pouvoir éliminer une des trois fonctions : amine, alcool ou acide pour ramener le produit étudié à des combinaisons plus simples : oxyacide, aminoacide ou aminoalcool. On pouvait ainsi espérer obtenir comme oxyacide un acide phényloxypropionique, comme aminoacide un acide phénylaminopropionique et comme aminoalcool une phényléthanolamine.

L'élimination de deux de ces trois fonctions peut également légitimer une conclusion, à la condition toutefois qu'une des deux fonctions éliminées soit la fonction acide, car il est bien évident que si le résultat d'une dégradation se trouvait être l'acide phénylpropionique, on ne pourrait conclure à rien. Si au contraire seule la fonction aminée ou la fonction alcoolique reste dans la molécule, on peut espérer obtenir une amine de la forme d'une phényléthylamine ou un alcool qui serait de l'alcool phényléthylique primaire ou secondaire.

Nous basant sur ces considérations, nous avons effectué plusieurs essais, ayant tous pour but l'élimination d'une de ces diverses fonctions. Nos essais ont porté, pour la série d'acides préparés avec des amines aliphatiques, sur l'acide diméthylaminophényllactique, et pour la série d'acides préparés avec des amines aromatiques sur l'acide anilinophényllactique.

Nous sommes ainsi arrivés à la conclusion que les acides possédant une fonction amine aliphatique sont des phénylisosérines, et que ceux qui possèdent une fonction amine aromatique sont des phénylsérines.

Oxydation des acides diméthylaminophényllactique et anilino-phényllactique par le permanganate de potasse en solution acide et en solution acétonique.

La dégradation des α -oxyacides par le permanganate de potasse donne en règle générale des acides possédant un atome de carbone de moins et dépourvus de fonction alcoolique. Œsterlin étudiant la phénylisosérine l'oxyde par le permanganaté de potasse en solution acide et isole comme produit de dégradation de l'acide phénylaminoacétique. Nous pensions pouvoir obtenir par cette méthode, si nos acides étaient des phénylisosérines, des acides dérivant de cet acide phénylaminoacétique, ce qui eut suffi à démontrer leur constitution.

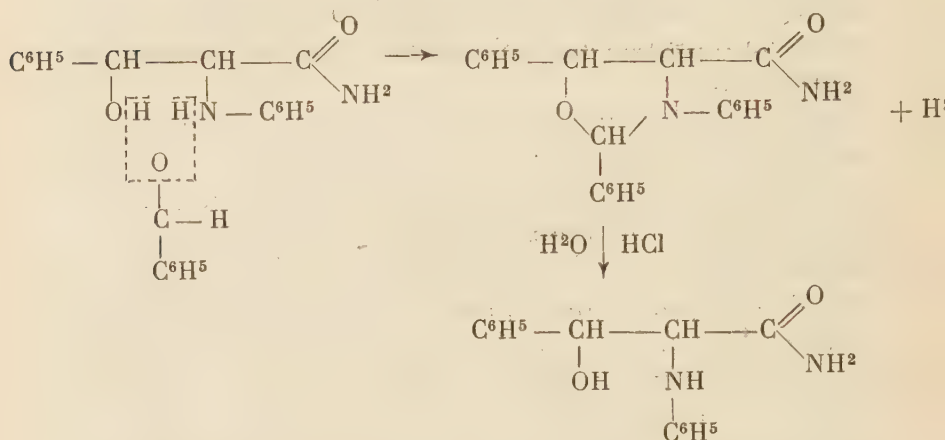
D'autre part, si nos acides étaient des phénylsérines, nous pensions que l'oxydation donnerait soit de la benzaldéhyde soit de l'acide benzoïque selon les conditions de l'oxydation, une coupure de la molécule entre les carbones α et β paraissant probable. Œsterlin oxydant la phénylsérine obtient de la benzaldéhyde et de l'ammoniac. On sait de même que l'oxydation de l'éphédrine par le ferricyanure de potasse en solution alcaline, le brome en solution alcaline ou le permanganate de potasse donne de la benzaldéhyde [29]. Dernièrement toutefois un essai d'oxydation de l'éphédrine a permis de préparer la méthylaminopropiophénone [30]. Mais d'autre part la littérature mentionne des cas d'oxydations de bases portant une fonction aminée sur une chaîne latérale en α par rapport à un noyau benzénique, comme le phényl- α -diméthylamino-propanol-2 qui donnent également de la benzaldéhyde, l'oxydation opérant une coupure entre les carbones α et β .

On ne peut donc baser aucune conclusion sur une oxydation qui aboutit à la benzaldéhyde ou à l'acide ben-

zoïque. On ne saurait par là démontrer la présence d'un oxhydrile sur le carbone de la chaîne aliphatique voisin du noyau benzénique. Il faut pour pouvoir conclure avec certitude retrouver un aminoacide parmi les produits de dégradation.

Or, toutes les oxydations effectuées avec le permanganate de potasse, que ce soit en solution acide ou en solution alcaline, tant sur l'acide phénylanilinolactique que sur l'acide diméthylaminophényllactique, ont abouti à la benzaldéhyde ou à l'acide benzoïque, quoique l'oxydation de ces deux acides ne semble pas suivre absolument le même cours. Si on oxyde la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique en solution dans l'acétone, c'est-à-dire en solution alcaline par une quantité de permanganate de potasse équivalant à deux atomes d'oxygène, on obtient de l'acide benzoïque et on récupère une partie du produit initial. Mais si dans les mêmes conditions on oxyde l'amide de l'acide anilinophényllactique, on observe que l'oxydation se fait plus rapidement, et on obtient de l'aldéhyde benzoïque. Cette benzaldéhyde ne se trouve pas à l'état libre parmi les produits de dégradation, car une fois l'oxydation terminée et l'acétone séparée de l'oxyde de manganèse et chassée, on trouve un résidu à odeur particulière et désagréable, qui traité par l'acide chlorhydrique pour permettre l'extraction des acides qu'il pourrait contenir, se décompose et dégage une odeur de benzaldéhyde. On en est amené à conclure que la benzaldéhyde qui se forme pendant l'oxydation se condense sur une partie du produit initial que l'on peut effectivement retrouver dans la solution acide. Un phénomène analogue a été décrit par Schmidt [31] qui en oxydant l'éphédrine par le ferricyanure de potasse en solution alcaline obtient également un produit de condensation de la benzaldéhyde qui se forme pendant l'oxydation avec une partie de l'éphédrine.

L'équation ci-dessous rend compte de cette réaction (cas de l'acide anilino-phényllactique).



Les oxazolidines sont des corps fragiles, spécialement instables en milieu acide, ce qui explique la libération de benzaldéhyde au moment où l'on acidifie. L'oxydation de la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique ne pouvait naturellement suivre le même cours, car sa fonction aminée étant tertiaire, une condensation avec la benzaldéhyde est impossible, ce qui explique que l'oxydation se poursuive jusqu'à l'acide benzoïque.

Si on oxyde par le permanganate de potasse en solution acide (acide sulfurique) on observe de nouveau des différences importantes entre la marche que suit l'oxydation de l'acide diméthylaminophényllactique et celle que suit l'oxydation de l'acide anilino-phényllactique. Alors que la décoloration d'une quantité de permanganate de potasse correspondant à deux atomes d'oxygène est lente avec le premier de ces acides, elle est immédiate avec le deuxième. D'autre part en décolorant le permanganate, une solution acide de l'acide anilino-phényllactique se colore elle-même tout d'abord en vert puis en noir tout en dégageant une forte odeur de benzaldéhyde.

La coloration intense de la solution montre que l'aniline coupée du reste de la molécule s'oxyde. C'est à ses produits d'oxydation que la solution doit sa coloration foncée. Il est évident qu'en solution acide la condensation de la benzaldéhyde libérée par l'oxydation sur une partie du produit initial ne peut se faire à cause de l'instabilité des oxazolidines en milieu acide. Le fait que bien que cette condensation ne puisse se faire on obtienne tout de même de la benzaldéhyde comme produit de dégradation et non pas de l'acide benzoïque, ce qui serait normal dès le moment où de la benzaldéhyde se trouve à l'état libre dans un milieu si fortement oxydant, s'explique par l'extrême facilité avec laquelle l'aniline s'oxyde, ce que prouvent les colorations foncées que prend la solution et ce que prouvent également les très grandes quantités de permanganate de potasse que l'acide anilinophényllactique est capable de décolorer. Il décolore en effet très rapidement une quantité de permanganate correspondant à 14 atomes d'oxygène.

Les oxydations des acides diméthylaminophényllactique et anilinophényllactique par le permanganate de potasse ne donnent donc que de la benzaldéhyde ou de l'acide benzoïque. La fonction aminée n'a pu être retrouvée qu'à l'état de diméthylamine dans le cas de l'acide diméthylaminophényllactique et n'a pas été retrouvée pour l'acide anilinophényllactique. Ces oxydations ne donnent par conséquent aucun résultat susceptible d'éclaircir la constitution de ces deux acides.

Oxydations par le ferricyanure de potasse et par le bichromate de potasse.

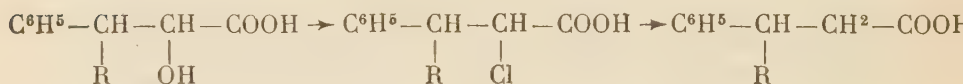
Ces oxydations n'ont pas eu plus de succès pour l'établissement de la constitution que les précédentes.

Oxydée par le bichromate de potasse en solution acide

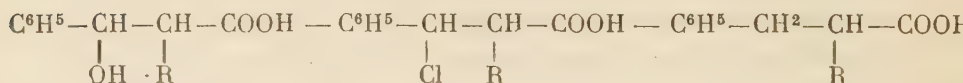
(acide sulfurique) la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique donne un peu de benzaldéhyde, de l'acide benzoïque et de la diméthylamine. Le ferricyanure de potasse en solution alcaline la dégrade en benzaldéhyde. La méthylamide de l'acide anilinophényllactique, oxydée par le ferricyanure de potasse, donne de la benzaldéhyde et de l'acide benzoïque. Les fonctions aminées n'ont pas pu donner non plus d'indications. La recherche de la constitution de ces acides doit donc être poursuivie par d'autres méthodes.

Essais d'élimination de la fonction alcoolique des acides diméthylaminophényllactique et anilinophényllactique.

La fonction alcoolique de chacun de ces acides étant secondaire, leur élimination semblait devoir se faire par chloruration puis substitution catalytique du chlore par l'hydrogène, pour donner des aminoacides dépourvus de fonction alcoolique selon le schéma :



ou



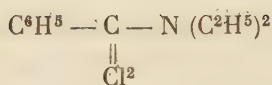
où R = diméthylamine ou aniline

L'acide α -anilinophénylpropionique est connu [32]. L'acide β -anilinophénylpropionique était inconnu. Nous l'avons facilement préparé par condensation de l'aniline avec l'acide β -bromohydrocinnamique. L'acide α -diméthylaminophénylpropionique a été préparé par M^{me} de Lestrangé et M^{lle} Lévy [33], ainsi que par Karrer, qui condense l'acide α -bromohydrocinnamique avec

la diméthylamine [34], et par Esterlin [35]. Le chlorhydrate de l'acide β -diméthylaminophénylpropionique a été décrit par Winterstein [36] qui l'a isolé parmi les produits de dégradation de la taxine. Il a essayé de la refaire par synthèse en condensant l'acide β -bromohydrocinnamique avec la diméthylamine, mais sans succès. Il n'a obtenu que du styrolène et un produit gélatineux duquel il n'a pu tirer aucun sel de l'acide qu'il cherchait. Posen [37] traitant le même acide β -bromohydrocinnamique par l'ammoniac, obtient également du styrolène et un produit fondant à 120° que Posner [38] a identifié avec l'amide de l'acide β -phényl- β -oxypropionique. La condensation de l'acide β -bromohydrocinnamique avec les amines fortement basiques semble donc être très malaisée, et il eut été intéressant de préparer des acides de cette forme par réduction des acides oxyaminés dérivant de l'acide phénylglycidique.

Afin d'éviter les complications résultant de la chloruration simultanée de la fonction acide et de la fonction alcoolique des acides que nous voulions étudier, nous nous sommes adressé à la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique et à l'amide de l'acide phénylanilinolactique, pensant que ces dérivés réagiraient comme des amino-alcools, et comme agent de chloruration au chlorure de thionyle.

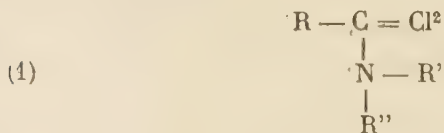
A l'époque où ces essais étaient en cours a paru une étude sur la chloruration des amides au moyen du chlorure de thionyle, de Braun et Pinkernelle [39]. La chloruration de la diméthylbenzamide et de la diéthylbenzamide y est étudiée, et les auteurs déclarent obtenir en abandonnant ces amides avec du chlorure de thionyle en solution dans le chloroforme plusieurs heures à la température ordinaire un corps chloré de constitution :



dont les deux atomes de chlore sont susceptibles de réagir avec une molécule d'aniline. Or nous avons déjà appliqué à la diméthylamide la méthode de chloruration appliquée par Emde à l'éphédrine [40], méthode sensiblement identique qui consiste à agiter le chlorhydrate d'éphédrine avec du chlorure de thionyle en solution chloroformique. Nous n'avons obtenu par ce moyen que le chlorhydrate de la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique, ce que confirment tant le point de fusion (210°, mélange 210°) que le dosage du chlore (calculé 13,03 % Cl, trouvé 13,29 %). Cette méthode qui d'après Emde, appliquée à l'éphédrine donne d'excellents résultats, n'a pas abouti dans notre cas et n'a pas non plus donné les résultats que l'on pouvait prévoir selon Braun.

Nous avons ensuite essayé de chlorer par la méthode de Darzens, et nous avons ainsi obtenu un produit chloré, mais avec un mauvais rendement, la réaction s'accompagnant d'une abondante résinification de la matière première. La méthode de Darzens consiste à faire réagir le produit à chlorer avec le chlorure de thionyle en solution et en présence d'une amine pour lier l'acide chlorhydrique qui se dégage (dans notre cas la fonction aminée de la molécule remplissait cet office), puis à chauffer aussi longtemps que se dégage de l'anhydride sulfureux, ce qui dans notre cas demande plusieurs heures.

Or, d'après Braun, une amide disubstituée, traitée à froid par le chlorure de thionyle, donne un produit dichloré de la forme :

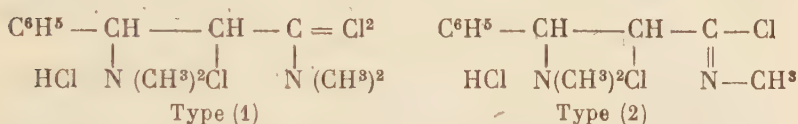


où R=aryle, R' et R'' = alcoyle

Traitée à chaud par le chlorure de thionyle, cette même amide donne une chlorimide, par élimination d'une molécule de chlorure d'alcyle :



Si les essais de chloruration de la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique avaient suivi le même cours, on aurait dû avoir, en tenant compte du fait que la fonction alcoolique a certainement été chlorée, deux corps répondant aux deux types (1) et (2) ci-dessous :



Poids moléculaire 346

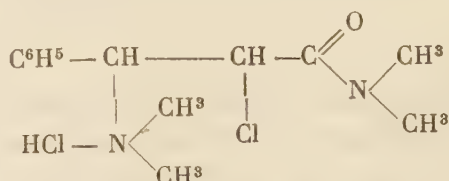
Chlore 40,01%

Poids moléculaire . 295,9

Chlore..... 36,63 %

Ces teneurs en chlore dépassent de beaucoup les résultats donnés par l'analyse du produit que nous avons obtenu, qui sont de 12,44 % et 12,40 % en chlore immédiatement précipitable par le nitrate d'argent, et de 24,05 % et 24,10 % si l'on fait le dosage de tout le chlore contenu dans la molécule. Le rapport très voisin de 1/2 de ces deux valeurs montre que la molécule ne contient que deux atomes de chlore, dont l'un sous la forme d'acide neutralisé par la fonction basique. Il résulte de l'hydrogénation catalytique du produit chloré que l'autre atome de chlore ne peut occuper que la position qu'avait auparavant la fonction alcoolique. L'hydrogénation donne en effet un produit neutre qui est une amide, qui par saponification donne de l'acide phénylpropionique. Des essais d'hydrogénation d'un type différent, décrits plus

bas, ont montré que la fonction alcoolique résiste à l'hydrogénation mais que par contre la fonction aminée peut être coupée. Il faut donc que la fonction alcoolique ait été chlorée et il ne reste plus, pour le produit chloré, d'autre constitution possible que la forme :



Dosage du chlore :

Chlore du chlorhydrate. — Calculé : 12,18 %.

Trouvé : 12,14 % et 12,40 %.

Tout le chlore. — Calculé : 24,37 %.

Trouvé 24,05 % et 24,10 %.

Comme nous venons de l'indiquer, l'hydrogénation de ce produit chloré conduit à la diméthylamide de l'acide phénylpropionique que l'on saponifie pour avoir l'acide. Ce résultat ne saurait présenter un intérêt pour la détermination de la constitution de l'acide diméthylaminophényllactique. Nous avons pour cette raison renoncé à appliquer cette méthode à l'étude de l'acide anilinophényllactique. La chloruration de l'éther ou de l'amide de cet acide offre du reste de grandes difficultés, la formation de résines étant plus considérable encore que dans le cas de la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique.

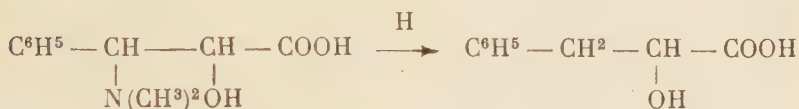
Essais d'élimination de la fonction aminée des acides diméthylaminophényllactique et anilinophényllactique.

Nous avons essayé d'appliquer à ces acides une deuxième méthode d'hydrogénation consistant à les réduire au

moyen de l'hydrogène fourni par la déshydrogénation par le noir de palladium de la tétraline ou du cyclohexanol dans lesquels ils se trouvent en solution, l'opération étant effectuée à la température de l'ébullition de ces solvants.

La réaction a réussi avec l'acide diméthylaminophényllactique qui a été réduit en acide α -oxy- β -phénylpropionique, mais n'a pas réussi avec l'acide anilinophényllactique qui, plus délicat, s'est décomposé et a donné des produits qui n'ont pas pu être identifiés.

L'hydrogénation de l'acide diméthylaminophényllactique a donc coupé la fonction aminée sans attaquer la fonction alcoolique selon l'équation :



L'identification de l'acide résultant de cette réduction avec l'acide α -oxy- β -phénylpropionique ne laisse plus de doutes sur la constitution de l'acide diméthylaminophényllactique. C'est certainement un acide α -oxy- β -aminé. Les résultats négatifs des essais entrepris par cette méthode sur l'acide anilinophényllactique obligent par contre à d'autres recherches.

Distillation des acides diméthylaminophényllactique et anilinophényllactique.

Les phénylsérines et les phénylisosérines, chauffées au-dessus de leur point de fusion se décomposent en dégageant de l'anhydride carbonique provenant de leur décarboxylation. Pensant pouvoir obtenir par l'étude de leurs produits de décarboxylation des renseignements utiles à l'étude de leur constitution, nous avons soumis les acides diméthylaminophényllactique et anilinophényllactique à la distillation sèche.

certainement un acide α -aminé : la phénylsérine préparée d'après Forster et Rao [28] par condensation du glyco-colle avec la benzaldéhyde. Si la phénylsérine donnait également par distillation de l'acétophénone, l'hypothèse que l'acide anilinophényllactique est aussi un acide α -aminé se trouverait confirmée. En réalité la phénylsérine se comporte différemment à la distillation. Elle donne non pas de l'acétophénone mais de la benzaldéhyde. Ceci n'infirme du reste pas la conclusion que nous avons tirée de la distillation de l'acide anilinophényllactique. On sait par ailleurs que si l'on chauffe le chlorhydrate de l'éphédrine, on obtient de la propiophénone [41], réaction qui présente une évidente analogie avec celles que nous venons de décrire.

Il est à remarquer que ces distillations se font avec des rendements très mauvais et avec formation très abondante de résines. C'est ainsi que 5 gr. d'acide anilino-phényllactique n'ont donné que 0,04 gr. d'acétophénone et 3 gr. de phénylsérine 0,03 gr. seulement de benzaldéhyde. Des résines on ne peut tirer aucun produit intéressant.

3^o Partie pratique.

OXYDATION DE L'ACIDE DIMÉTHYLAMINOPHÉNYLLACTIQUE PAR LE PERMANGANATE DE POTASSE EN SOLUTION ACIDE.

Acide diméthylaminophényllactique.....	2 gr.
Acide sulfurique 2 N.	50 cc.
Permanganate de potasse en solution à 1 %	1,206 gr.

On dissout l'acide diméthylaminophényllactique dans l'acide sulfurique et on laisse tomber goutte à goutte, tout en agitant, la solution de permanganate de potasse. L'oxydation est lente et devient plus lente encore à la fin de l'introduction du permanganate de potasse. On laisse reposer quelques heures. Pendant l'oxydation on

note une très faible odeur de benzaldéhyde qui disparaît rapidement.

On épuise à l'éther la solution acide ; on concentre l'éther et on extrait les bases qu'il peut contenir par le carbonate de soude. La solution étherée est séchée et l'éther est chassé. Il ne laisse aucun résidu.

La solution alcaline est neutralisée puis acidifiée par l'acide sulfurique, épuisée à l'éther, la solution étherée lavée et séchée puis concentrée. Elle laisse un résidu huileux qui cristallise rapidement. On le fait recristalliser dans l'eau. F. 118°. Acide benzoïque. F. 120°. Mélange 119°.

La solution acide est alcalinisée par le carbonate de soude. Elle dégage une forte odeur de diméthylamine. Ces vapeurs de diméthylamine colorent en bleu le papier de tourne-sol et forment des vapeurs blanches avec l'acide chlorhydrique concentré. La solution, épuisée successivement par l'éther et le chloroforme ne contient pas de produits basiques.

OXYDATION DE L'ACIDE ANILINOPHÉNYLLACTIQUE
PAR LE PERMANGANATE DE POTASSE EN SOLUTION ACIDE.

Acide anilinophényllactique	2 gr.
Acide sulfurique 2 N.	40 cc.
Permanganate de potasse en solution à 1 % ..	0,980 gr.=2 O.

On dissout l'acide anilinophényllactique dans l'acide sulfurique. On introduit ensuite lentement la solution de permanganate de potasse, tout en agitant. La décoloration du permanganate est instantanée, tandis que la solution prend une coloration vert foncée et dégage une forte odeur de benzaldéhyde. On extrait la solution à l'éther, puis la solution étherée au carbonate de soude. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de soude et concentrée. Il reste un résidu huileux à forte

odeur de benzaldéhyde, de coloration jaune-brune. On le dissout dans un peu d'alcool et on le traite par une solution de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude. La semicarbazone cristallise rapidement. On la recristallise deux fois dans l'alcool méthylique. F. 215°. Mélange avec la semicarbazone de la benzaldéhyde. F. 214°.

La solution de carbonate de soude est rendue franchement acide par de l'acide chlorhydrique et est épuisée plusieurs fois à l'éther. L'éther est séché sur du sulfate de soude et chassé. Il laisse un résidu qui cristallise rapidement. On le fait recristalliser dans l'eau. F. 119°. Acide benzoïque. F. 120°. Mélange F. 119°.

La solution acide pouvant contenir les produits de dégradation basiques est alcalinisée par la soude. On filtre l'hydroxyde de manganèse qu'on lave à l'eau chaude. La solution alcaline est épuisée à l'éther, l'éther séché et chassé. Il ne reste qu'un faible résidu foncé et résineux.

Le précipité de peroxyde de manganèse, qui ne peut éventuellement contenir que des produits basiques, est extrait plusieurs fois au chloroforme; le chloroforme est chassé. Il ne laisse aucun résidu.

OXYDATION DE L'ACIDE ANILINOPHÉNYLLACTIQUE
PAR LE PERMANGANATE DE POTASSE EN SOLUTION ACIDE (4 OXYGÈNES).

Acide anilinophényllactique	2 gr.
Acide sulfurique	50 cc.
Permanganate de potasse en solution à 2% ..	1,96 gr. = 4 O.

On procède comme dans l'essai précédent. L'oxydation terminée on extrait à l'éther la solution acide et on sépare par le carbonate de soude l'acide benzoïque de la benzaldéhyde que contient la solution étherée. Isolé ainsi de l'acide benzoïque, F. 119°, mélange avec de l'acide benzoïque F. 119°, et de la benzaldéhyde caractérisée

par sa semicarbazone F. 214°, mélange F. 214°. Comme dans l'essai précédent la recherche des produits basiques n'a donné aucun résultat.

OXYDATION DE LA DIMÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE DIMÉTHYLAMINO-
PHÉNYLLACTIQUE PAR LE PERMANGANATE DE POTASSE EN SOLUTION
DANS L'ACÉTONE.

Amide	1,181 gr.
Permanganate de potasse	1,054 gr. = 2 O.
Acétone	100 cc.

On dissout l'amide dans l'acétone et on ajoute le permanganate par petites quantités. On agite pendant deux heures. On filtre et on lave le précipité de peroxyde de manganèse avec de l'acétone. Le filtrat est presque incolore et légèrement alcalin. On chasse l'acétone. Il reste une huile jaune qui sent la diméthylamine et qui cristallise rapidement. Le produit cristallin se dissout facilement dans l'acide chlorhydrique et n'en est pas précipité par le carbonate de soude. On le reprend donc par l'acide chlorhydrique, on extrait la solution acide à l'éther, on sèche l'éther et on le chasse. Il reste une huile insoluble dans le carbonate de soude. C'est un produit neutre obtenu en quantité insuffisante pour qu'il puisse être étudié.

La solution acide est alcalinisée par le carbonate de soude et épuisée à l'éther. L'éther séché et chassé laisse un résidu en quantité insignifiante. On extrait alors la solution alcalinisée au chloroforme jusqu'à ce qu'une goutte de chloroforme évaporée ne laisse plus de résidu.

Le chloroforme séché sur du sulfate de soude et évaporé laisse un produit cristallin qui, recristallisé dans l'eau, fond à 144°, ce qui est le point de fusion du produit initial. Mélange F. 144-145°.

Le précipité de peroxyde de manganèse est extrait quelquefois à l'eau bouillante, la solution aqueuse filtrée

et acidifiée. On l'épuise à l'éther, on sèche l'éther et on le chasse. Le résidu huileux qu'il laisse cristallise rapidement. On le recristallise dans l'eau. F. 120°. Mélange avec l'acide benzoïque F. 120°.

OXYDATION DE LA MÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE ANILINOPHÉNYLLACTIQUE PAR LE PERMANGANATE DE POTASSE EN SOLUTION DANS L'ACÉTONE.

Méthylamide	1,081 gr.
Permanganate de potasse	0,843 gr. = 2 O.
Acétone	100 cc.

L'amide se dissout facilement dans l'acétone. On introduit le permanganate par petites quantités. L'oxydation est plus rapide que celle de la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique. On secoue deux heures, puis on filtre et on lave le précipité d'oxyde de manganèse à l'acétone. Le filtrat est jaune-citron. On chasse l'acétone. Le résidu est huileux, brun et possède une odeur particulière et désagréable. Il cristallise lentement pendant la nuit. On le reprend par 10 cc. d'acide chlorhydrique 2 N. La solution se colore en rouge ; on l'épuise à l'éther, elle devient verte. Il reste une faible quantité de résines non dissoutes. L'éther séché sur du sulfate de soude est chassé. Il laisse un produit cristallin mélangé avec une huile. Le tout est placé dans un filtre et lavé à l'éther. Il ne reste dans le filtre qu'une très petite quantité d'un produit cristallin. Le filtrat est concentré. Il possède l'odeur de la benzaldéhyde. On le traite par la phénylhydrazine. Il se forme très rapidement une phénylhydrazone qui est reprise à l'alcool à 50 %, décolorée au charbon et qui cristallise en aiguilles jaunâtres. Recristallisée une deuxième fois dans l'alcool méthylique elle fond à 156°. Mélange avec la phénylhydrazone de la benzaldéhyde : F. 157°.

Dans la solution acide il reste après l'extraction à l'éther une certaine quantité de matière première qui, libérée par la soude est extraite au chloroforme. F. 182°. Produit initial F. 183°. Mélange F. 182°.

Le précipité de peroxyde de manganèse contient un peu d'acide benzoïque, mais bien moins que ce ne fut le cas à l'oxydation de la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique.

CHLORURATION DE LA DIMÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE DIMÉTHYLAMINO-
PHÉNYLLACTIQUE PAR LE CHLORURE DE THIONYLE DANS LE CHLO-
ROFORME D'APRÈS EMDE.

Diméthylamide.....	2 gr. (P. M. 236)
Chlorure de thionyle	10 gr.
Chloroforme	5 cc.

On introduit par petites quantités l'amide dans la solution de chlorure de thionyle dans le chloroforme refroidie en agitant jusqu'à ce que tout soit dissout. La solution prend une coloration jaune d'or. On agite encore une heure à la température ordinaire puis on ajoute 50 cc. d'éther. Un produit épais se dépose immédiatement. On place une nuit dans la glacière et on décante. On recristallise dans l'alcool et l'éther. F. 210°. Mélange avec le chlorhydrate de la diméthylamide de l'acide diméthylaminophényllactique : F. 210°.

Dosage du chlore :

Calculé pour le chlorhydrate de la base non chlorée :
13,04 %.

Trouvé : 13,29 %.

CHLORURATION DE LA DIMÉTHYLAMIDE DE L'ACIDE DIMÉTHYLAMINO-
PHÉNYLLACTIQUE PAR LE CHLORURE DE THIONYLE, D'APRÈS DAR-
ZENS.

*Préparation de la diméthylamide de l'acide phényl-diméthylamino-
chloro-propionique.*

Diméthylamide.....	20 gr. (P. M. 236)
Chlorure de thionyle	20 gr. = 2 mol.
Benzène anhydre	250 cc.

On introduit goutte à goutte le chlorure de thionyle dans la suspension de l'amide dans le benzène. On refroidi extérieurement par de la glace. Chaque goutte de chlorure de thionyle provoque la précipitation d'une masse amorphe. Le benzène prend une teinte jaune claire. L'introduction du chlorure de thionyle dure une demi-heure. Quand elle est terminée on chauffe lentement au bain-marie. Le produit qui s'était formé pendant l'introduction du chlorure de thionyle se teinte en brun et se dissout en partie. Dès que commence le dégagement d'anhydride sulfureux on réduit la flamme et on maintient quatre heures à une ébullition tranquille. La solution devient de plus en plus foncée. On chasse le benzène et l'excès de chlorure de thionyle et on reprend le produit résineux et épais par l'acétone. On précipite un chlorhydrate de cette solution acétonique par l'éther. Ce chlorhydrate est facilement soluble dans l'alcool, moins dans l'acétone. Il fond à 174-176° en se colorant en rouge.

Dosage du chlore :

Chlore du chlorhydrate. — Calculé : 12,18 %.

Trouvé : 12,44 et 12,40 %.

Chlore total. — Calculé : 24,37 %.

Trouvé : 24,05 et 24,10 %.

Poursuivis dans les mêmes conditions, des essais de chloruration de l'éther ou de l'amide de l'acide anilino-phényllactique donnent dès le premier contact avec le chlorure de thionyle des produits résineux, et après une ébullition de quatre heures au cours de laquelle il ne se dégage relativement que très peu d'anhydride sulfureux, des produits contenant du soufre mais pas de chlore (très vraisemblablement des éthers sulfureux).

HYDROGÉNATION CATALYTIQUE DU CHLORHYDRATE DE LA DIMÉTHYL-AMIDE DE L'ACIDE α -CHLORO- β -DIMÉTHYLAMINOPHÉNYLLACTIQUE.

Obtention de la phényldiméthylpropionamide.

Chlorhydrate.....	7,4 gr.
Chlorure de palladium.....	0,5 gr.

Le chlorhydrate est dissout avec le chlorure de palladium dans 75 cc. d'eau et la solution, placée dans l'appareil à hydrogénation secouée, après que l'air ait été chassé, dans une atmosphère d'hydrogène jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène (630 cc. dans les conditions de pression et de température dans lesquelles l'essai a été effectué). L'absorption dure cinq heures. On filtre et on concentre. Il reste un produit huileux, contenant un produit cristallin en suspension, qui est acide au congo. De ce mélange on extrait un corps neutre qui est une amide. Cette amide, saponifiée par la soude au bain-marie, donne après acidification un acide qui, purifié, fond à 45°, ce qui est à peu près le point de fusion de l'acide phénylpropionique (47°) dont il possède également l'odeur forte.

L'hydrogénation a donc enlevé le chlore, la diméthylamine et saturé la double liaison.

RÉDUCTION DE L'ACIDE DIMÉTHYLAMINOPHÉNYLLACTIQUE
PAR LE PALLADIUM ET LA TÉTRALINE.

Noir de palladium	0,2 gr. Préparé d'après Will stätter (B. 54 123, 1921).
Tétraline	15 cc.
Acide diméthylaminophényllactique.	1 gr.
Tétraline	50 cc.

On purifie tout d'abord la tétraline en la lavant à l'acide chlorhydrique puis à l'eau. On la sèche sur du chlorure de calcium et on la distille. P. E. 205-210°.

Le noir de palladium de son côté est chauffé dans un peu de tétraline jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus de vapeur d'eau, due à l'oxygène absorbé par le métal.

On dissout ensuite l'acide diméthylaminophényllactique dans la tétraline bouillante. On ajoute la tétraline contenant le catalyseur en suspension et on maintient 2 heures à l'ébullition. Il se dégage très rapidement une forte odeur d'ammoniac.

On filtre la solution encore chaude. Elle brunit un peu. Après refroidissement on l'épuise 6 fois au carbonate de soude. On lave la solution de carbonate de soude pour enlever la tétraline et on extrait à l'éther après neutralisation par l'acide chlorhydrique. L'éther séché et chassé laisse comme résidu quelques gouttes d'un liquide à odeur forte. On le redissout dans un peu de benzène et on ajoute une petite quantité d'éther de pétrole (P. E. 30-40°). Un produit solide cristallise. On le recristallise encore une fois dans le benzène et l'éther de pétrole. P. F. après la première cristallisation : 94° ; après la deuxième 96-97°. Acide α -oxy- β -phénylpropionique 97,5°. Mélange 96,5°.

RÉDUCTION DE L'ACIDE DIMÉTHYLAMINOPHÉNYLLACTIQUE
PAR LE PALLADIUM ET LE CYCLOHEXANOL.

Noir de palladium	0,1 gr.
Cyclohexanol	10 cc.
Acide diméthylaminophényllactique.....	0,5 gr.
Cyclohexanol	15 cc.

On chauffe tout d'abord le catalyseur avec du cyclohexanol pendant quelques minutes pour le débarrasser de l'oxygène qu'il a absorbé, puis on ajoute la solution de l'acide diméthylaminophényllactique dans du cyclohexanol et on chauffe 5 heures à l'ébullition. Il se produit immédiatement un dégagement de vapeurs alcalines. On opère ensuite comme dans l'essai précédent. On isole ainsi un acide fondant à 96°. Mélange avec l'acide α -oxy- β -phénylpropionique ; F. 96°.

La réduction est donc également possible dans le cyclohexanol, malgré son point d'ébullition inférieur à celui de la tétraline, mais le rendement est moins bon, alors que le contraire eût été normal, une température de réaction inférieure devant semble-t-il provoquer une résinification moindre.

RÉDUCTION DE L'ACIDE ANILINOPHÉNYLLACTIQUE PAR LE PALLADIUM
ET LA TÉTRALINE.

Noir de palladium	0,2 gr.
Tétraline	10 cc.
Acide anilinophényllactique	1 gr.
Tétraline	40 cc.

On mélange la solution de l'acide dans la tétraline à la suspension du catalyseur dans la tétraline. La solution prend immédiatement une coloration foncée. On traite comme dans les essais précédents. On n'obtient qu'un résidu huileux qui ne cristallise pas. Une sublimation

dans le grand vide ne donne aucun résultat. (Par sublimation dans le grand vide à 110-120°, on purifie facilement l'acide α -oxy- β -phénylpropionique). Un produit a sublimé en très petite quantité avant 110° et une faible quantité d'une huile qui n'a pas cristallisé a distillé.

Distillation de l'acide diméthylaminophényllactique.

Trois grammes d'acide diméthylaminophényllactique sont placés dans un petit ballon à distiller ordinaire, plongeant lui-même dans un bain métallique. Le ballon est pourvu d'un récepteur relié à la trompe à eau. Entre le récepteur et la trompe sont intercalés deux petits barboteurs contenant le premier de l'acide chlorhydrique étendu et le deuxième une solution de baryte.

On chauffe lentement sous une pression de 32 mm. A 180° (température mesurée dans le bain), l'acide commence à jaunir tandis que la solution de baryte se trouble. A 205°, la pression passe brusquement à 36 mm. L'acide se décompose rapidement ; un liquide jaune distille lentement, tandis qu'un produit solide sublime en petite quantité dans les parties supérieures du ballon, et que dans le deuxième barboteur se forme un abondant précipité de carbonate de barium. La température est poussée lentement jusqu'à 220° et maintenue jusqu'à ce que la pression ait repris sa valeur initiale.

Le récepteur contient 1,1 gr. d'un liquide à odeur caractéristique d'aldéhyde phénacétique, le premier barboteur a retenu de la diméthylamine que l'on met en évidence en rendant la solution alcaline et en chauffant légèrement. Les vapeurs qui se dégagent sont alcalines au tourne-sol et sentent nettement la diméthylamine. Le deuxième barboteur a retenu l'anhydride carbonique provenant de la décarboxylation de l'acide diméthylaminophényllactique.

Le liquide contenu dans le récepteur est dissout dans 20 cc. d'éther. L'éther est secoué avec 10 cc. d'acide sulfurique 1/10 N., puis l'acide sulfurique est neutralisé par le carbonate de soude. Aucune base n'est libérée et ne passe dans l'éther.

La solution éthérée est secouée avec du bisulfite de soude. Il se forme rapidement un abondant précipité cristallin, tandis que la température augmente. Le produit bisulfitique est lavé à l'éther et recristallisé dans l'alcool à 70 %, puis il est décomposé par le carbonate de soude, l'aldéhyde libérée reprise à l'éther, l'éther séché et chassé. L'aldéhyde est dissoute dans un peu d'alcool et traitée par une solution de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude. La semicarbazone est recristallisée dans l'alcool. F. 151°. Mélange avec la semicarbazone de l'aldéhyde phénylacétique : F. 151°.

Le produit solide qui avait sublimé pendant la distillation se trouve en trop petite quantité pour pouvoir être étudié. Il est insoluble dans la soude et soluble dans les acides, mais n'est pas précipité d'une solution acide par les alcalins. C'est donc une base assez soluble.

Distillation de l'acide anilinophényllactique.

On procède comme avec l'acide diméthylaminophényllactique, mais en n'intercalant entre le récepteur et la trompe qu'un seul barboteur contenant de l'eau de barYTE. Opéré sur 5 gr. d'acide. Pression initiale 57 mm. A 157° (température du bain), commence un faible dégagement d'anhydride carbonique, révélé par la précipitation de carbonate de barium. A 167° la décomposition devient vive. L'acide entièrement fondu se résinifie rapidement. Un produit liquide distille régulièrement. La température est lentement poussée jusqu'à 220° et la

réaction est interrompue quand le dégagement de gaz carbonique est devenu insignifiant.

Le récepteur ne contient que 0,5 gr. d'un liquide clair, presque totalement soluble dans les acides, à odeur d'acétophénone très marquée. On le dissout dans l'acide sulfurique très étendu. Seules quelques petites gouttes ne se dissolvent pas. On les extrait à l'éther, on sèche l'éther sur du chlorure de calcium et on le chasse. On recueille ainsi 0,04 gr. d'un résidu huileux à odeur très aromatique, que l'on redissout dans 1/2 cc. d'alcool absolu. On ajoute une solution aqueuse de chlorhydrate de semicarbazide et d'acétate de soude. La semicarbazone cristallise immédiatement. On la recristallise dans l'alcool méthylique. F. 197°. Mélange avec la semicarbazone de l'acétophénone : F. 197°.

La solution acide est rendue franchement alcaline par de la soude. On y ajoute 2 gr. de chlorure de benzoyle et on secoue jusqu'à refroidissement complet. La benzanilide est essorée et recristallisée dans l'alcool à 70 %. F. 161°. Mélange avec de la benzanilide F. 161°. Obtenu 0,5gr.

Les résines restées dans le ballon sont reprises par le moins d'alcool bouillant possible. Par refroidissement de la solution alcoolique se dépose un produit amorphe, jaune-brun. Il est très soluble dans le chloroforme, le benzène, l'acétone et l'alcool chaud. Il est insoluble dans l'eau, les acides dilués, les alcalis, l'éther et l'éther de pétrole. Il se dissout dans l'acide sulfurique concentré et est précipité de sa solution sulfurique par dilution avec de l'eau. Il n'a pas pu être recristallisé.

Distillation de la phénylsérine (F. 194-195°).

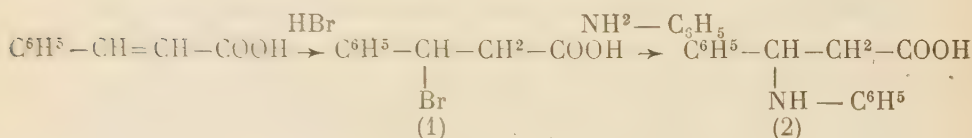
Opéré sur 3 gr. de phénylsérine recristallisée dans l'eau. Utilisé deux barboteurs, le premier contenant de l'acide chlorhydrique étendu, le second de l'eau de baryte.

La décomposition sous une pression initiale de 20 mm. commence à 200°. Il passe tout d'abord de l'eau de cristallisation, puis un liquide qui ne se dissout pas dans l'eau. La température est poussée jusqu'à 230°. La séparation des corps neutres et basiques se fait comme dans le cas de la distillation de l'acide diméthylaminophényllactique. Isolé ainsi 0,03 gr. de benzaldéhyde comme produit neutre. Semicarbazone F. 214°. Mélange avec la semicarbazone de la benzaldéhyde : F. 214°. Un produit basique a été isolé sous la forme de son picrate qui fond à 193°, mais n'a pas pu être identifié.

Les résines, très abondantes, contiennent un produit qui est distillable au grand vide (170°, température mesurée dans le bain métallique, sous 0,2 mm.) qui cristallise très lentement et qui, traité par de l'acide chlorhydrique, se décompose et donne un peu de benzaldéhyde (0,02 gr.).

Le premier barboteur a retenu de l'ammoniac, que l'on met en évidence par le réactif de Nessler, le deuxième, de l'anhydride carbonique provenant de la décarboxylation.

Préparation de l'acide β-anilino-β-phénylpropionique.



1° FIXATION DE L'ACIDE BROMHYDRIQUE SUR L'ACIDE CINNAMIQUE.

On dissout 30 gr. d'acide bromhydrique gazeux dans 45 gr. d'acide acétique. On chauffe cette solution avec 30 gr. d'acide cinnamique une demi-heure à 100°, dans un tube scellé. L'acide bromé cristallise pendant le refroidissement. Recristallisé dans le sulfure de carbone, il

fond à 137°. Mélange avec l'acide cinnamique : F. 120°. Rendement 30 gr.

2° CONDENSATION DE L'ACIDE β -BROMO- β -PHÉNYLPROPRIONIQUE
AVEC L'ANILINE.

Acide β -bromo- β -phénylpropionique .. 10 gr. (P. M. 229)
Aniline fraîchement distillée..... 6 gr. (Excès 20 %)

On dissout l'acide dans l'alcool absolu. (Eviter l'eau qui le décompose.) On ajoute l'aniline et on chauffe une heure au bain-marie. On verse dans l'eau, on dissout l'excès d'aniline par un peu d'acide acétique. L'acide anilino-phénylpropionique précipite sous la forme d'une huile épaisse. On décante puis on triture l'acide avec de la lessive de soude et on essore le sel de sodium. On le recristallise dans l'eau puis on le décompose par l'acide acétique. L'acide anilinophénylpropionique se présente cette fois sous la forme d'une masse spongieuse que l'on recristallise facilement dans l'alcool à 50 %.

Petites plaques hexagonales, solubles dans les acides et les bases.

F. 134°. Mélange avec l'acide cinnamique F. 108.°

Dosage alcalimétrique effectué en solution alcoolique à 96 % (phénolphtaléine).

Calculé pour 1 gr. 41,4 cc. NaOH N/10.

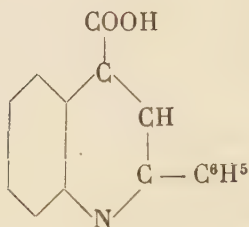
Trouvé : 41,1 cc.

Le sel de cuivre est vert clair. Il est insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et l'éther acétique.

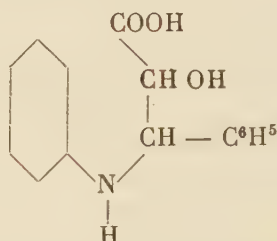
4° Étude des propriétés physiologiques des acides à
fonction aminée aromatique dérivant de l'acide
phénylglycidique.

Nous avons entrepris la préparation de ces aminoacides à cause de l'analogie que possède avec celle de l'atophan la constitution que nous étions fondé à leur prêter

en nous basant sur les données de la littérature, constitution qui s'est révélée fausse, comme nous l'avons démontré.



Atophan
Acide 2-phénylquinoléine-
4-carboxylique



Acide anilinophényllactique
Constitution présumée

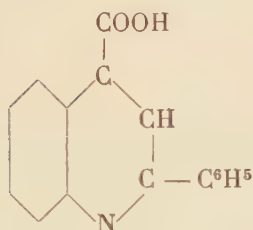
Ainsi présenté l'acide anilinophényllactique montre bien ses analogies avec l'atophan : les deux acides possèdent une fonction aminée cyclique, (hétérocyclique d'une part et aromatique de l'autre, il est vrai) et un groupement carboxylique.

Ils diffèrent par le fait que l'acide anilinophényllactique possède un oxydrile en plus, et un atome de carbone de moins, que sa fonction aminée est secondaire, et surtout par le fait que l'ouverture du groupement quinoléine donne à l'acide anilinophényllactique une chaîne aliphatique.

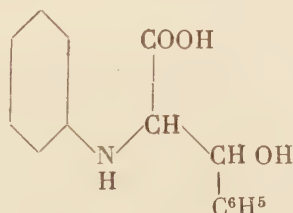
Il était intéressant de voir si l'action antipyrétique de l'atophan était liée au noyau de quinoléine (ce qui semblait vraisemblable si l'on songe à la quinine dont ce noyau est un des constituants importants), ou si au contraire son ouverture n'est pas préjudiciable à l'action antipyrétique.

Nous pouvions d'autre part espérer que nos amino-acides seraient doués de propriétés antipyrétiques grâce au fait qu'ils possèdent des groupements aminés qui confèrent ces propriétés à d'autres médicaments : l'aniline à l'antifébrine, la phénétidine à la phénacétine.

Le fait que la constitution que nous avons trouvée pour ces acides n'est pas celle que nous avions escomptée vient naturellement infirmer largement ces considérations et leur différence avec l'atophan s'accroît dans une mesure considérable :



Atophan



Acide anilinophényllactique
Constitution démontrée

La fonction aminée se trouve ainsi rapprochée du carboxyle et le carbone portant le phényle et l'oxhydrile reporté au dehors de la chaîne qui figurait le noyau de quinoléine ouvert.

L'étude physiologique de ces aminoacides a été faite par M. Sivadjian. Le résultat détaillé en est publié ailleurs. (J. Sivadjian, Thèse Paris 1935.) Les essais ont été faits sur la fièvre expérimentale du lapin, par injections sous-cutanées des sels de soude des acides en solutions aqueuses, à la dose constante de 0,5 gr. par kilo. Les résultats ont été pratiquement négatifs, même dans le cas de l'acide méthoxy-amino-quinoléinophényllactique qui a été préparé pour que l'on puisse juger si la quinoléine associée à l'acide phényllactique conservait ses propriétés hypothermisantes. Cet acide s'est simplement révélé plus toxique que les autres.

Conclusions.

Nous avons étudié l'action de l'ammoniac et des amines sur les éthers glycidiques.

Les éthers glycidiques donnent à basse température des amides avec l'ammoniac. La réaction ne se fait que très lentement. Elle ne se fait qu'exceptionnellement avec les amines aliphatiques. Les amides glycidiques sont douées de propriétés hypnotiques.

Les éthers glycidiques, ceux d'entre eux qui sont peu substitués exceptés, ne réagissent avec les amines qu'à des températures élevées qui provoquent des réactions compliquées. Seule la méthylamine réagit normalement et donne les méthylamides d'acides oxy-aminés.

L'éther phénylglycidique réagit à basse température avec l'ammoniac et les amines aliphatiques pour donner les amides d'acides oxy-aminés. Ces acides sont des acides α -oxy- β -aminés.

Il réagit facilement par sa fonction oxyde d'éthylène seulement avec les amines aromatiques pour donner les éthers éthyliques d'acides oxy-aminés à fonction aminée aromatique. Ces acides sont des acides β -oxy- α -aminés. Ils ne présentent pas d'intérêt physiologique.

BIBLIOGRAPHIE

1. GLASER, A., **147**, 98 (1868).
2. ERLNMEYER, B., **13**, 306 (1880).
3. MÉLIKOFF, B., **12**, 2227 (1879).
4. ERLNMEYER, B., **13**, 1077 (1880).
5. MÉLIKOFF, B., **16**, 1270 (1883).
6. PRENTICE, A., **292**, 282 (1896).
7. ERLNMEYER, A., **271**, 163 (1892).
8. DARZENS, C. R., 1215 (1904).
9. CLAISEN, B., **38**, 702 (1905).
10. RUTOWSKY et DAJEW, B., **64**, 693 (1931).
11. SCHEIBLER, B., **64**, 2916 (1931).
12. BECKMANN et PAUL, A., **266**, 7 (1891).
13. ACREE, Am., **29**, 604 (1907).
14. TINGLE et GORSLINE, Am. Soc., **30**, 1880.
15. ROSENMUND et DORNSAFT, B., **52**, 1740 (1919).
16. BODFORSS, B., **52**, 142 (1919).
17. SCHERING-KAHLBAUM, D. R. P.
18. FOURNEAU, BILLETER et BOVET, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 janvier 1934.
19. MÉLIKOFF, B., **13**, 273 (1880).
20. MÉLIKOFF, B., **13**, 958 (1880).
21. DARZENS, C. R., **150**, 1243 (1910).
22. CESTERLIN, *Metallbörse*, 5 juin 1929.
23. FOURNEAU, Bull., 549 (1907).
24. ERLNMEYER, A., **271**, 157 (1892).
25. ERLNMEYER, A., **284**, 36, (1894).
26. ERLNMEYER, A., **307**, 84 (1899).
27. ERLNMEYER, B., **39**, 791 (1906).
28. FORSTER et RAO, Soc., **129**, 1947 (1926).
29. SCHMIDT, Ar., 247, 149 (1909).
30. MEERK, D. R. P., 425534.

31. SCHMIDT, Ar., 252, 92 (1914).
 32. JOHNSON et SHEPARD, C., 1914, 2, 988.
 33. M^{me} DE LESTRANGE et M^{lle} LÉVY, *Bull. Sc. Pharm.*, **36**, 362 (1929)
 34. KARRER, *Helv.*, **4**, 95 (1921).
 35. ØESTERLIN, *Zeitschr. für physiol. Chemie*, **170**, 186 (1917).
 36. WINTERSTEIN, *Zeitschr. für physiol. Chemie*, **128**, 214 (1923).
 37. POSEN, A., **195**, 143 (1879).
 38. POSNER, B., **38**, 2318 (1905).
 39. BRAUN et PINKERNELLE, B., **67**, 1218 (1934).
 40. EMDE, *Helv.*, **12**, 388 (1929).
 41. SCHMIDT, Ar., **247**, 149 (1909).
 42. FOURNEAU, *Bull.*, 236 (1909).
 43. MELIKOFF, B., **12**, 2227 (1879) et A., **239**, 212.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — <i>Les éthers glycidiques.</i>	9
1 ^o Les éthers glycidiques et le mécanisme de leur synthèse..	9
2 ^o Préparation des éthers glycidiques.....	19
CHAPITRE DEUXIÈME. — <i>Réactions des éthers glycidiques avec l'ammoniac et les amines</i>	23
1 ^o Réactions à basse température. Préparation d'amides glycidiques	23
2 ^o Etude des propriétés physiologiques des amides glycidiques	27
3 ^o Réactions des amines avec les éthers glycidiques à diverses températures. Essais de préparation d'amides d'acides oxy-aminés	28
CHAPITRE TROISIÈME. — <i>Les amides glycidiques et l'acide bromhydrique</i>	39
CHAPITRE QUATRIÈME. — <i>L'éther phénylglycidique et les amines.</i>	43
1 ^o Propriétés particulières à l'éther phénylglycidique.....	43
2 ^o Réactions de l'éther phénylglycidique avec l'ammoniac et les amines aliphatiques	44
3 ^o Réactions de l'éther phénylglycidique avec les amines aromatiques.....	53
CHAPITRE CINQUIÈME. — <i>Les acides oxyaminophénylpropioniques. Etude de la constitution des acides oxy-aminés dérivant de l'acide phénylglycidique</i>	60
1 ^o Résumé bibliographique	60
2 ^o Partie théorique	66
3 ^o Partie pratique	79
4 ^o Etude des propriétés physiologiques des acides à fonction aminée aromatique dérivant de l'acide phénylglycidique	93
CONCLUSIONS.....	96
BIBLIOGRAPHIE	97

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

Vu et approuvé :

Paris, le 11 mai 1935.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

CH. MAURAIN.

Vu et permis d'imprimer :

le Recteur de l'Académie de Paris.

S. CHARLÉTY.

